F A C U L T E D E M E D E C I N E D E P A R I S

année 1966 N°

T H E S E

574

pour le

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

par

Julien GLICENSTEIN

Interne des Hôpitaux de Paris

né le 6 avril 1934 à Paris

Présentée et soutenue publiquement le 1966

LES NAEVOCARCINOMES CUTANES

(Etude clinique et thérapeutique
à propos de 341 cas)

Président : M. M. FEVRE, Professeur

1/1/1966

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F.de), Gennes (L.de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN Georges BROUET
1er Assesseur : Daniel BARGETON
2e Assesseur : Jean GOSSET

I . PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
–	POLONOVSKI (J.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
–	DOGNON (A.)
–	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	DENOIX (P.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
–	KUSS (R.)
–	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
–	BRICAIRE (H.)
–	PEQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	N...
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
–	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
–	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale . . . CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique . . . . . CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée . . . . . LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie anthropologique . . . . . OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique . . . . . NEZELOF (Ch.)
Bactériologie . . . . . BARBIER (P.)
Biochimie médicale . . . . . DESGREZ (P.) / DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale . . . . . BOURLIERE (F.)
Histologie . . . . . COUJARD (R.)
Parasitologie . . . . . LARIVIERE (M.)
Pathologie expérimentale . . . . . LOEPER (J.) / RICHET (G.)
Physiologie . . . . . DEJOURS (P.) / ROUCAYROL (J.-Cl.) / SCHERRER (J.) / KELLERSHOHN (L.)
Physique médicale . . . . . GOUGEROT (L.) / TUBIANA (M.)
Radiologie médicale . . . . . FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker) . . . . . REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais) . . . . . SOULIE (P.)
- - (Boucicaut) . . . . . LENEGRE (J.)
Cliniques chirurgicales . . . Beaujon . . . . . LORTAT-JACOB (J.-
- . . . . . N...
Cochin . . . . . LEGER (L.)
Hôtel-Dieu . . . . . PATEL (J.)
Saint-Antoine . . . . . GOSSET (J.)
Salpêtrière . . . . . SICARD (A.)
Tenon . . . . . OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin) MERLE D'AUBIGN
- - - - - (Foch) PADOVANI (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades) FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais) . . DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec) . . . MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis) . . . . . DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié) . . . . . DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades) . . . . LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca) . . . . . HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis) DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades) . . TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard) . . MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne) DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker) . . . . . HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais) . . . . . BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière) . CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales . . . . . Bicêtre . . . . . DEPARIS (M.)
Broussais . . . . . MILLIEZ (P.)
Cochin . . . . . BROUET (G.)
Hôtel-Dieu . . . . . BARIETY (M.)
Lariboisière . . . . . SEZE (S. de)

Cliniques médicales	(Pitié	DREYFUS (G.)
	(Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	(Saint-Antoine	BOUDIN (G.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)		DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enf.Mal.)		MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)		JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)		DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)		GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	(Baudelocque	LACOMME (M.)
	(Saint-Antoine	MERGER (M.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)		VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)		OFFRET (G.)
- - (Cochin)		BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)		AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie		MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (St-Vincent-de-Paul)		THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)		BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)		MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)		COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)		DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)		ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)		LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique		GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.Poincaré)		JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)		ABOULKER (P.)
- - (Necker)		COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)		LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)		DOMART (A.)
- - (Lariboisière)		BOUVRAIN (Y.)
- - (Pitié)		RAMBERT (P.)
- - (Rothschild)		WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)		POILLEUX (F.)

b) Professeurs à titre personnel :

Hématologie	(ANDRE (R.)
	(BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	(AZERAD (E.)
	(BOUR (H.)
	(CABROL (Ch.)
	(GROSSIORD (A.)
	(LAMBLING (A.)
	(LAUNAY (Cl.)
	(PAYET (M.)
	(PERRAULT (M.)
	(SIGUIER (F.)
	(WORMS (R.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-rhino-laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	(POLONOVSKI (Cl.)
	(ROYER (P.)

Pneumo-phtisiologie . . . . . (KREIS (B.)
(MEYER (A.)
Rhumatologie . . . . . DELBARRE (F.)

II . PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)	Hématologie	BILSKI-PASQUIER
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)	Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)	Physique médicale	COURSAGET (J.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.)		GREMY (F.)
	GONNARD (P.)	Physiologie	GIRARD (Fr.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)	Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
		Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)

III . PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie . . . . . HAUDUROY (P.) Pr
Pathologie chirurgicale . . . . . RUDLER (J.) Pr.s

IV . PROFESSEUR ASSOCIE

Statistique médicale et épidémiologique . . . . . SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté . . . . . M. LENA (J.)
Conseillers administratifs . . . . . Mlle CHAINTREUIL (G.) F
Conservateur en chef de la bibliothèque)
Conservateur du Musée d'histoire de la médecine) . . . . M.le Dr HAHN (A.
Conservateurs . . . . . (Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.)
(LE NOIR (G.)
Bibliothécaires (Mme CONTET (J.), FORGET (F.),
(Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A la mémoire de ma mère

A mon père

A ma femme

A mes fils

A mes amis

A mon Maître,

Monsieur le Professeur

Marcel F E V R E

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

qui a bien voulu accepter la
présidence de cette thèse

---

en témoignage de
ma respectueuse admiration

A mon Maître

Monsieur le Docteur

Claude D U F O U R M E N T E L

qui m'a confié le sujet de cette thèse

qui m'a guidé et conseillé si souvent au cours de sa réalisation

---

en témoignage de

mon admiration et de

mon profond attachement

A mon Maître,

Monsieur le Docteur

Daniel M O R E L - F A T I O

---

en témoignage de
ma reconnaissance et
de mon admiration

A Monsieur le Docteur

Roger M O U L Y

dont la très grande expérience et les conseils m'ont guidé au cours de la réalisation de ce travail

---

avec ma gratitude

A tous ceux qui m'ont aidé amicalement

Jacques PREAUX
Michel TEXIER
Pierre BANZET
Gilles DUVERNAY

A mes Maîtres dans les Hôpitaux

Externat

Monsieur le Professeur MONDOR (in memoriam)
Monsieur le Professeur MOULONGUET
Monsieur le Professeur d'ALLAINES
Monsieur le Docteur ANTONELLI
Monsieur le Docteur WELTI
Monsieur le Professeur KOURILSKY
Monsieur le Docteur PESTEL

Internat de la Région de Paris

Monsieur le Professeur Agrégé DELAFONTAINE (in memoriam)
Monsieur le Docteur DAVID

Internat des Hôpitaux de Paris

Monsieur le Docteur Raymond BERNARD (in memoriam)
Monsieur le Professeur FEVRE
Monsieur le Professeur Agrégé BARCAT
Monsieur le Docteur ROUVILLOIS
Monsieur le Docteur DUFOURMENTEL
Monsieur le Docteur MOREL-FATIO
Monsieur le Professeur Agrégé LOYGUE

introduction

Le naevocarcinome évolue sous nos yeux. Depuis longtemps, on l'a reconnu, on l'a classé, on l'a traité. Pourtant, sa nature est toujours inconnue, on continue à réunir sous un même nom des lésions très différentes, et les échecs thérapeutiques restent plus nombreux que les succès.

Si on sait maintenant qu'il vaut mieux le reconnaître tôt, qu'il peut n'être au début qu'un naevus qui grossit, que son exérèse doit être large si on veut éviter les récidives, la connaissance des mélanomes malins reste fragmentaire.

On ne connait pas avec certitude leur origine : mélanocytes physiologiques ou cellules particulières ?

On ne connait pas leurs conditions de survenue : terrain particulier ? influence hormonale ?

On ne connait pas avec précision les limites qui les séparent des naevi bénins.

On ne peut prévoir en rien leur évolution. Tout est possible de la généralisation en quelques semaines après exérèse large d'une petite lésion, à la régression spontanée d'un naevocarcinome disséminé.

On ne sait encore les traiter. On enlève le mélanome le plus largement possible. On fait l'exérèse des ganglions tributaires si on craint un envahissement.

Mais le pronostic dépend plus de la tumeur que du traitement qu'on lui oppose.

Les 341 observations que nous avons étudiées proviennent du service de Chirurgie Plastique de l'hôpital St-Louis ou des clientèles privées du Dr Dufourmentel et du Dr Mouly. Toutes les interventions ont été pratiquées par eux ou sous leur direction.

Presque tous les malades ont été examinés initialement par les dermatologistes de l'Hôpital St-Louis et nous remercions Messieurs les Professeurs Degos et Duperrat, Messieurs les Docteurs Bolgert et de Graciansky qui nous ont autorisé à consulter leurs dossiers.

LES MELANOCYTES

Seules cellules capables de synthétiser le pigment cutané ou mélanine, les mélanocytes sont intercalés entre les cellules basales de l'épiderme, de la rétine, de la choroïde, des méninges. On en trouve également en petit nombre au niveau de l'assise basale du revêtement malpighien des muqueuses dermo-papillaires : voies aérodigestives supérieures et muqueuses génitales. En général peu nombreux, épars au milieu d'autres éléments cellulaires, ils forment au niveau de la rétine une couche continue.

Ce sont des cellules ovoïdes ou plus souvent étoilées avec de fins prolongements "dentritiques", qui naissent aux angles de la cellule. Outre l'élaboration du pigment mélanique, elles possèdent une propriété essentielle : la faculté de migration.

L'origine des mélanocytes a donné lieu à plusieurs théories.

- Pour UNNA (1893), puis ALLEN (1949), le mélanocyte serait d'origine épithéliale. La cellule naevique proviendrait de la séquestration d'une partie des cellules épidermiques (noyau et cytoplasme périnucléaire) qui acquerrait secondairement un pouvoir mélanogénétique.

- La théorie neuroectodermique est due à MASSON (1926). Celui-ci a remarqué qu'il existait des relations étroites entre mélanocytes et cellules nerveuses : analogies de structure histologique (cytoplasme clair et homogène et noyau semblable) ; ressemblance des mélanocytes et des corpuscules de MEISMER du tact. Et, il semble bien que les organes du tact et les mélanocytes aient la même origine neuroectodermique mais qu'ils se différencient très tôt au cours du développement embryonnaire, s'adaptant à deux fonctions différentes : tact et pigmentation.

LA MELANINE

C'est le pigment élaboré dans les mélanocytes et seulement dans ceux-ci. Il provient de l'oxydation d'un acide aminé : la tyrosine par un ferment oxydant spécifique : la tyrosinase. La mélanine est habituellement noire ou brune, mais cela n'est pas constant. Elle existe normalement dans le cytoplasme des mélanocytes mais pas toujours (tumeurs achromiques).

On peut la mettre en évidence par la réaction de FONTANA au Nitrate d'Argent ou par la D.O.P.A. réaction de BRUNO-BLOCH (1). Cette dernière est très intéressante car elle permet de distinguer les cellules formatrices des pigments des cellules simplement "tatouées" (mélanophores).

---

(1) Solution de 3.4. dioxyphénylanine ou D.O.P.A. qui est noircie par une D.O.P.A. oxydase contenue dans le cytoplasme des mélanocytes actifs.

Par les prolongements dentritiques, la mélanine migre des mélanocytes aux tissus environnants (tissu conjonctif - cellules basales de l'épiderme). Elle peut être transportée à distance, en particulier dans les ganglions lymphatiques qui peuvent contenir du pigment en l'absence de toute cellule mélanique. A la longue, la mélanine est éliminée par le rein.

L'influence d'hormones dans la production de la mélanine est soupçonnée par des faits cliniques : mélanodermie de la maladie d'Addison, pigmentation de l'aréole des seins lors de la puberté et de la grossesse etc...

Expérimentalement, on a pu mettre en évidence une hormone hypophysaire : Melanocyte Stimulating Hormone ou M.S.H. synthétisée chez les batraciens par le lobe intermédiaire de l'hypophyse. Chez l'homme, l'existence de cette hormone est très probable, mais elle serait secrétée par les cellules basophiles du lobe antérieur. Le rôle exact de la M.S.H. reste obscur : dispersion du pigment dans le mélanocyte ? Action sur la synthèse de la mélanine ?

D'autres hormones auraient une influence sur la production de mélanine : hormone thyroïdienne, stéroïdes génitaux, A.C.T.H. Enfin, on a pu démontrer l'existence d'un contrôle nerveux de la mélanogénèse : action excitatrice du système nerveux central, action inhibitrice du sympathique. Mais le mécanisme intime de cette action reste hypothétique : action directe sur les mélanocytes ? Libération d'un médiateur chimique ?

LES MELANOBLASTES EMBRYONNAIRES

Plusieurs arguments laissent supposer que les cellules mélanogénétiques n'ont pas toutes les mêmes caractères et que les naevocarcinomes ne dérivent pas des mélanocytes physiologiques ; les mélanomes épargnent certaines races africaines dont l'épiderme contient des mélanocytes très nombreux et atteignent par contre des albinos qui en sont complètement dépourvus.

Certaines cellules conserveraient leurs propriétés prolifératrices embryonnaires. On les a appelées : mélanoblastes embryonnaires ou cellules naeviques de UNNA mais on ne les a pas encore individualisées. Ces cellules issues de la crête neurale persisteraient indéfiniment au lieu de disparaître. Rien ne les distinguerait des mélanocytes physiologiques et dans la plupart des cas elles resteraient à l'état latent. Cependant, elles seules pourraient se grouper en amas ou thèques et donner des naevi, elles seules pourraient jouer à tout moment un rôle tumoral, leur potentiel prolifératif se réveillant à l'occasion d'une modification de l'équilibre hormonal ou d'un traumatisme par exemple.

Aucun fait expérimental n'a pu jusqu'ici vérifier cette hypothèse.

LES NAEVI MELANIQUES CUTANES

. Les naevi sont "des dysplasies circonscrites d'origine embryonnaire congénitales ou apparaissant plus

ou moins tard au cours de la vie de l'individu et intéressant un ou plusieurs éléments de la peau" (DEGOS). Ils sont souvent, mais non toujours, pigmentés.

Parmi les naevi, les uns contiennent des thèques de cellules de UNNA. Eux seuls peuvent dégénérer : ce sont les vrais naevi.

Par contre, d'autres lésions n'ont des naevi que l'apparence : ce sont les faux naevi ou harmatomes. Ils sont dus à l'hyperplasie ou à l'hypoplasie des éléments normaux de la peau mais ne contiennent pas de mélanoblastes embryonnaires. Ils ne dégénèrent jamais. Ce sont : les naevi verruqueux, molluscum, comédonien, sébacé et cérébriforme.

Les éphélides ou taches de rousseur sont constituées par une simple augmentation physiologique de nombre et de taille des mélanocytes physiologiques sans aucune cellule de UNNA. Elles restent donc toujours bénignes.

. Les naevi vrais forment un groupe très disparate associant des lésions de taille, de couleur, de pilosité très variables. Nous reprendrons la très claire classification de DUPERRAT.

1 . Lentigo. Le grain de beauté le plus répandu des naevi. La plupart des individus en sont porteurs. Certains en possèdent des dizaines. Ils sont très rares chez le nouveau-né et apparaissent peu à peu au cours de l'enfance et de l'adolescence. Ils peuvent être plats ou saillants, punctiformes ou lenticulaires, glabres ou pileux. Les uns sont presque noirs, les autres très pâles : café au lait ou même roses. Ils peuvent siéger n'importe où.

Leur étude histologique retrouve toujours une ou plusieurs thèques de mélanoblastes siégeant le plus souvent au niveau de la jonction dermo-épidermique. Leur dégénérescence est très rare mais toujours possible, surtout s'ils sont foncés, saillants, moins s'ils sont pileux. "Le plus punctiforme des lentigos peut tuer".

2 . Verrue molle. C'est une petite élevure arrondie ou globuleuse, sessile ou pédiculée, lisse ou bosselée. Elle peut être grise, rose ou translucide ; elle est rarement surmontée de poils. Elle n'apparaît qu'à l'âge adulte, atteignant surtout la face, le cou, le cuir chevelu.

Du point de vue histologique, il existe deux sortes de verrues molles. Le plus souvent les thèques mélanoblastiques occupent le derme moyen et profond ; elles sont séparées de la couche basale de l'épiderme par une plage désertique : c'est le type "dermique". Plus rarement, elles occupent, outre le derme, la zone de jonction : type "compound". Leur dégénérescence est possible, surtout dans le type "compound".

3 . Naevus en dôme. Le naevus en dôme forme une saillie très noire, dure, lisse, glabre. Son siège est ubiquitaire. Sa taille est très variable. Il apparaît pendant l'enfance ou plus

tard et croît lentement mais régulièrement. C'est un naevus de type compound avec très grande activité jonctionnelle. Sa dégénérescence est inévitable.

4 . Naevus en nappe. Les naevi pigmentaires étendus forment de vastes nappes café au lait ou noires, glabres ou plus souvent pileuses, lisses ou surmontées de proliférations verruqueuses. Ils siègent surtout à la face et à la racine des membres (naevus en caleçon, naevus en pélerine). Ils grandissent avec l'individu et posent surtout des problèmes esthétiques. Leur dégénérescence est exceptionnelle mais possible.

5 . Mélanose circonscrite précancéreuse de DUBREUILH. C'est une lésion fréquente, qui apparaît surtout après 50 ans, sous forme d'une macule brunâtre qui peut siéger n'importe où mais surtout à la face. Elle s'étale lentement et revêt une coloration brunâtre mais inégale, polychrome. La tache est surmontée de bourgeons qui ne sont pas obligatoirement néoplasiques.

Du point de vue histologique, les cellules naeviques intriquées avec les cellules épidermiques forment des thèques nombreuses dans l'épiderme. Le pigment est abondant. Enfin, il existe dans le derme une réaction inflammatoire intense et permanente.

Dans un quart des cas, la mélanose de DUBREUILH se transforme en mélanome malin.

6 . Deux naevi à part.

a) Le mélanome juvénile ou mélanome de S. SPITZ. C'est une tumeur saillante, bombée, unique, arrondie ou ovalaire, rosée ou rouge, à reflet ardoisé, de la taille d'un pois. On l'observe surtout entre 3 et 8 ans. Il siège habituellement au visage.

Son aspect histologique est inquiétant. Il s'agit en effet d'un naevus jonctionnel en pleine activité avec des cellules géantes, des mitoses, une réaction inflammatoire et vasculaire. Il ne semble pas qu'il puisse dégénérer.

b) Le naevus bleu (naevus de TIECHE). Il siège presque toujours sur la face dorsale du poignet, plus rarement à la face où il réalise une tache bleuâtre comparable à celle d'un tatouage. Il est petit, dur, fibreux.

L'examen anatomopathologique montre son siège dermique profond, l'existence de cellules conjonctives chargées de mélanine. Sa dégénérescence - très rare - donnerait lieu à une tumeur conjonctive : mélanosarcome.

LES MELANOMES MALINS OU NAEVOCARCINOMES

Ce sont les tumeurs qui proviennent de la dégénérescence des naevi vrais ou naevi-naevocellulaires.

Dans certains cas, la tumeur survient sur un naevus préexistant. Mais cette lésion initiale n'est pas toujours retrouvée. Le naevocarcinome apparaît sans naevus préalable en peau saine. On estime alors que le naevus était passé inaperçu (achromique) ou qu'il n'existait qu'à l'état histologique.

Le terme de naevocarcinome est critiqué car il devrait s'appliquer à une tumeur d'origine épithéliale, ce qui, nous l'avons vu, semble très peu probable. Celui de mélanome malin a l'inconvénient de définir des lésions qui ne sont pas toujours pigmentées.

" Mélanoblastome " serait plus satisfaisant, mais l'existence des mélanoblastes reste discutée.

L'usage ayant consacré les deux premiers termes, nous étudierons sous le nom de naevocarcinomes ou mélanomes malins "toutes les tumeurs malignes pigmentées ou non, développées aux dépens de cellules qui élaborent le pigment mélanique".

RENSEIGNEMENTS STATISTIQUES

341 cas de naevocarcinomes ont été examinés entre 1951 et 1965.
20 (6 %) avaient déjà subi un traitement ailleurs et étaient des cas récidivés. Deux seulement n'eurent pas de traitement chirurgical. Une femme de 85 ans refusa toute intervention et reçut de la radiothérapie. Une autre femme, de 75 ans, refusa d'entrer à l'hôpital malgré une récidive locale et ganglionnaire. Toutes deux sont mortes.

FREQUENCE

Elle est très difficile à préciser. Une cinquantaine de cas sont observés tous les ans à l'hôpital St-Louis, le triple sans doute à Paris. (1,5 pour 100.000 habitants). Cette évaluation grossière se rapproche de celle de PETERSEN (2,1 pour 100.000 habitants) et de celle de TURKINGTON (1 pour 100.000). Quoiqu'il en soit, le mélanome malin est un cancer rare, 20 fois plus rare que le cancer du sein ou du poumon, 10 fois moins fréquent que les autres épithéliomas cutanés.

SEXE

Il existe une très nette prédominance féminine : 229 femmes (67 %) et 112 hommes. Cette proportion est exactement celle mentionnée par TAILHEFER et PILLERON (1962), par PETERSEN et BODENHAM (1962). Par contre, dans aucune des grandes statistiques américaines on ne trouve une plus grande fréquence chez la femme. La prédominance féminine est encore plus importante chez les sujets jeunes. Les 3/4 des cas avant 45 ans, les 4/5 des cas avant 35 ans surviennent chez des femmes.

L'existence d'un plus grand nombre de cas chez la femme est difficile à expliquer. Certains facteurs ont un rôle probable :

- influence hormonale, en particulier au cours des grossesses,
- plus grande fréquence de dermatoses prénéoplasiques comme la mélanose de DUBREUILH.

D'autres restent mystérieux : les naevocarcinomes de la jambe sont beaucoup plus nombreux chez la femme sans que l'on sache pourquoi.

AGE

L'âge moyen est 49 ans (50 ans chez l'homme, 48 ans chez la femme). En fait, l'étude de la répartition des cas dans les deux sexes montre des différences notables.

- hommes : la fréquence augmente régulièrement avec l'âge, le plus grand nombre de cas étant noté entre 55 et 65 ans (22 % avant 40 ans).
- femmes : la répartition est très différente. Près de 40 % des sujets atteints ont moins de 40 ans et il y a deux "pointes" de fréquence : l'une autour de 30-35 ans, l'autre entre 50 et 55 ans. Enfin, le mélanome est très rare avant la puberté.

DECES

104 malades étaient morts au 31 décembre 1965. Parmi les décès, 85 étaient certainement dus au naevocarcinome ; 5 fois une autre cause était à l'origine de la mort.

- chez les femmes (58 décès) : 47 décès dus au naevocarcinome
  9 décès de cause non déterminée
  3 décès d'autre étiologie :
  - une à 5 ans d'artérite
  - une à 5 ans de cardiopathie
  - une à 2 ans de cancer du sein (métastase vérifiée histologiquement)

- chez les hommes (46 décès) : 38 décès dus au naevocarcinome
  6 décès de cause non déterminée
  2 décès d'autre étiologie :
  - un à 5 ans de cancer de la surrénale
  - un à 8 ans de cancer du rein.

Dans tous les cas "d'autre étiologie", il n'y avait aucun signe de récidive.

L'affection semble donc plus grave chez l'homme puisque 42 % et 30 % des femmes sont décédés au moment où la série est étudiée. Cette impression est tempérée par l'étude de la survie à 5 ans.

SIEGE

Nous n'avons rencontré aucun mélanome malin des muqueuses, aucune localisation choroïdienne, aucun naevocarcinome de la région génitale. Cela s'explique facilement par le recrutement très particulier de l'Hôpital St-Louis.

La répartition des naevocarcinomes cutanés n'est pas le fait du hasard. Toutes les statistiques s'accordent pour trouver des différences notables dans les deux sexes.

Le tableau 10 montre que les mélanomes sont plus nombreux chez la femme au niveau du membre inférieur et surtout de la jambe. Il existe aussi chez la femme et non chez l'homme un grand nombre de naevocarcinomes de la face et surtout des joues.

Nous reverrons plus loin la répartition selon l'âge et l'incidence pronostique du siège des lésions.

RÉPARTITION DES CAS SELON L'AGE

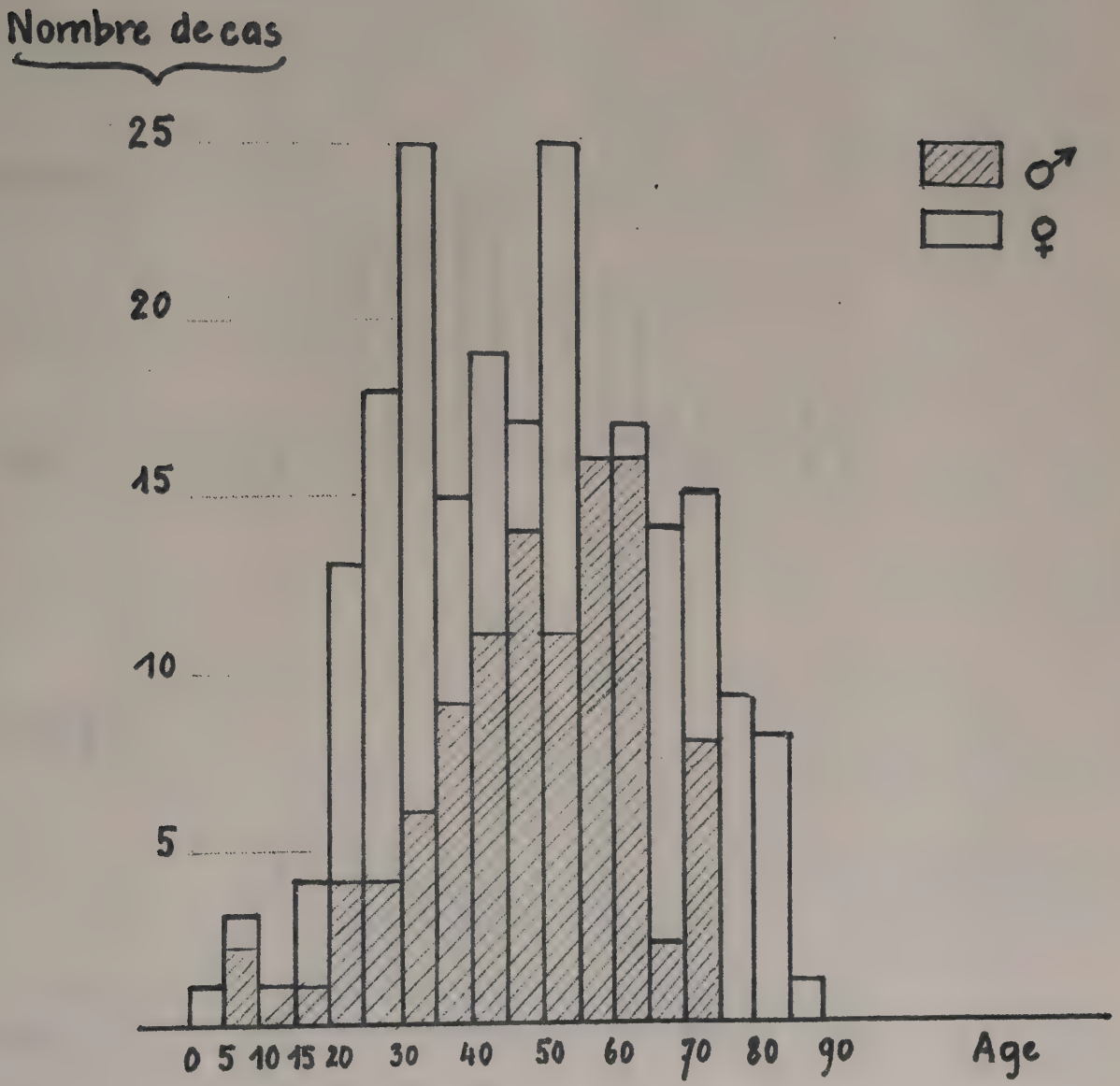
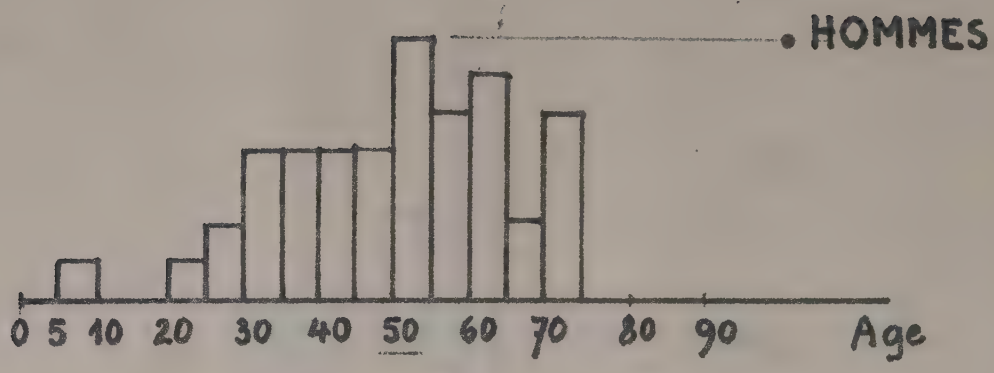
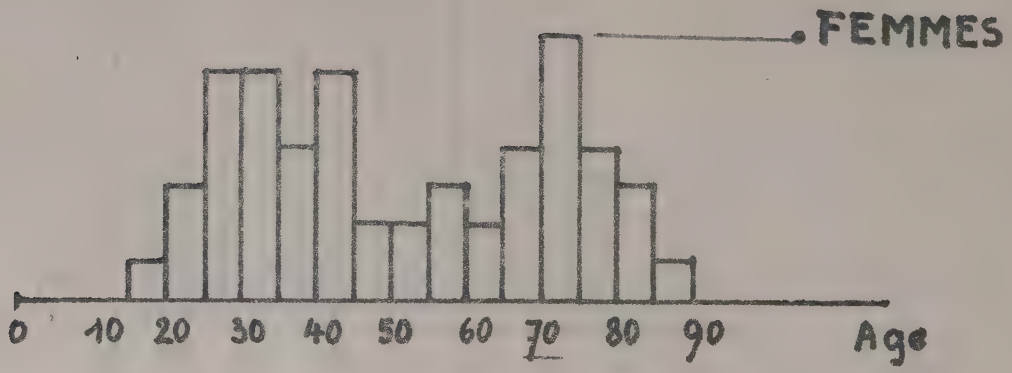


TABLEAU 1

DÉCÈS





TABLEA

ETIOLOGIE

La cause des naevocarcinomes reste inconnue mais certains facteurs semblent favoriser leur survenue.

1/ prédisposition héréditaire

La possibilité d'un facteur héréditaire reconnue dans plusieurs races animales (axolotl, certains poissons, et même chevaux), a été discutée chez l'homme par CAWLEY, PACK et MILLER et récemment par TURKINGTON (1965). Ce dernier reprenant tous les cas publiés estime que leur fréquence est anormalement grande, et qu'il existe certainement une transmission héréditaire. Il a rassemblé 18 cas chez 9 groupes de jumeaux (les mélanomes ne sont jamais survenus simultanément) et 21 cas familiaux. Dans ces derniers cas, il a retrouvé une tumeur chez un parent, une autre chez un enfant (toujours de siège différent) et même dans 5 cas chez un petit enfant. Fait notable : les naevocarcinomes familiaux surviennent toujours chez les parents à un âge plus avancé que chez les enfants. Il n'y a pas d'incidence du sexe ou du siège.

Nous n'avons retrouvé aucun cas familial. PETERSEN qui, dans sa statistique en rapporte deux exemples, estime qu'il s'agit d'une simple coïncidence.

Les mélanomes primaires multiples par contre sont indicutables. Nous en avons deux cas.

PAG. Marguerite
- en 1965 exérèse d'un naevus congénital de la fesse, modifié depuis plusieurs mois ; histologie = naevocarcinome avec activité jonctionnelle.
- un mois après exérèse d'un naevus congénital du cou qui semble également se modifier : naevocarcinome.
- un mois après : apparition d'une tache pigmentée de la cuisse : mélanome malin primitif.

HEN. Raymond
- en 1947, apparition d'une tache mélanique de la région scapulaire postérieure gauche : électrocoagulation.
- en 1961, nouvelle tache de la région scapulaire postérieure droite ; exérèse large en 1964 : naevocarcinome. En même temps, on enlève une autre tache naevique de la région cervicale gauche : mélanome malin.

Des cas identiques sont considérés comme mélanomes primitifs multiples par PACK qui en rapporte 16 sur 1250 sujets atteints de naevocarcinome, PETERSEN qui en trouve 5 sur 220, dont 3 symétriques.

Tous ces faits sont difficiles à interpréter. Il faut éliminer les récidives vraies et les métastases cutanées. Du point de vue histologique, le critère de différenciation est l'activité jonctionnelle, que l'on ne trouve que dans les localisations primaires. En fait, l'invasion limitée de l'épiderme par une métastase peut simuler l'activité de jonction et les éléments cliniques (naevus ancien, absence d'adénopathie ou de métastase) gardent une plus grande valeur.

Ce qui est plus fréquent, c'est l'existence de "peaux à mélanomes". Quelques sujets sont porteurs de nombreux naevi dont certains se modifient. L'examen histologique de la pièce d'exérèse trouve le plus souvent un "naevus jonctionnel actif" ou un "naevus évolutif", parfois aussi un authentique naevocarcinome.

ROT . Jacques
- en 1956, ablation d'une tumeur mélanique de la cuisse droite.
- en 1962, exérèse d'un naevocarcinome du bras gauche et curage ganglionnaire axillaire (pas d'envahissement
- en 1964, exérèse d'un naevus du bras droit : naevus de jonction en poussée et irrité.

De tels cas sont rares. Un tiers seulement des sujets que nous avons étudiés avaient de nombreux naevi.

Il existe donc peut-être une prédisposition individuelle, mais il n'est pas possible d'affirmer qu'elle est héréditaire.

2/ terrain — Mac GOVERN, WHITE, PACK se sont efforcés de trouver des circonstances étiologiques particulières. Leurs arguments sont peu convaincants.

a) influence du soleil : PACK et ses collaborateurs, étudiant la répartition des naevocarcinomes chez les sujets de dix pays différents (U.S.A., Japon, Brésil, etc...), pensent qu'ils sont plus fréquents chez les sujets plus exposés au soleil. Mac GOVERN en Australie note que les cas deviennent plus nombreux si on se rapproche de l'Equateur.

L'influence solaire expliquerait la grande fréquence des lésions de la tête et du cou chez les sujets âgés, le grand nombre de mélanomes de la jambe chez la femme. Pourtant, le rôle du soleil nous semble hypothétique. Les naevocarcinomes ne siègent pas que dans les régions exposées au soleil (et bien plus rarement que les épithéliomas cutanés). Certaines régions normalement exposées (main) sont rarement atteintes. La transformation du xéroderma pigmentosum en naevo-cancer est exceptionnelle, alors que cette affection ne siège que sur les régions découvertes et dégénère presque toujours.

Enfin, nous avons recherché chez 85 sujets une susceptibilité solaire particulière. Nous ne l'avons retrouvée que chez 31 d'entre eux. 54 "bronzaient" ou ne s'étaient jamais exposés.

b) race : Tous les sujets de notre série étaient de race blanche, aucun n'était albinos.

PACK, DAVIS et OPPENHEIM estiment que les mélanomes malins sont plus fréquents chez les sujets blonds à peau pâle, à yeux bleus et à peau fine, chez les roux porteurs de nombreuses éphélides, chez les albinos. Cette notion nous semble également criticable. Sur 114 sujets chez qui nous avons étudié ces caractères :

- 53 étaient blonds ou châtain clair
- 55 bruns ou châtain foncé
- 6 roux
- 62 avaient les yeux clairs : bleus,gris,verts
- 32, les yeux "noisette"
- 20, les yeux noirs ou "marron foncé".

La survenue d'un naevocarcinome chez l'albinos est tout à fait exceptionnelle : 5 cas seulement ont été rapportés, mais les naevi - achromiques - sont rarissimes chez ces sujets et KENNEDY et ZELICZON pensent que leur dégénérescence est quasi inévitable.

Chez les sujets de race noire, de nombreux cas ont été publiés, bien que la fréquence des mélanomes malins semble 2 à 4 fois moindre que chez les blancs (aux U.S.A.). Chez les noirs, les naevocarcinomes siègent presque toujours au niveau des zones dépigmentées : matrice unguéale, muqueuse buccale et surtout plante du pied.

3/ <u>lésion préexistante</u>

Il est souvent difficile de faire préciser la date d'apparition d'un naevus, surtout s'il s'agit d'un lentigo du tronc. Par contre, à la main ou au visage, il est presque toujours possible d'en connaître l'ancienneté.

. On peut distinguer les mélanomes malins selon qu'ils surviennent :

- sur un naevus congénital ou apparu dans l'enfance
- sur un naevus ancien, apparu plus de dix ans avant
- sur un naevus tardif, découvert moins de dix ans auparavant
- en peau saine : naevocarcinome d'emblée.

Nous n'avons pas trouvé de différence notable entre l'un et l'autre sexe. Chez 276 sujets nous avons pu faire préciser l'ancienneté des lésions : 147 (54 %) étaient survenus sur des naevi congénitaux (89) ou anciens (58). 129 (46 %) étaient tardifs (88) ou sont survenus en peau saine (40).

. Cette distinction ne nous a pas paru avoir d'incidence pronostique particulière. Seules nous ont paru graves les dégénérescences de <u>grands naevi</u> pileux congénitaux. Nous en avons 4 cas, tous décédés.

ROM. Hélène

Cette jeune femme est parsemée d'innombrables naevi dont l'un recouvre les fesses, les cuisses, la région périnéale, les lombes et une partie de l'abdomen. En 1956, apparition d'une adénopathie inguinale dont le point de départ est impossible à trouver. Une biopsie montre qu'il s'agit d'une métastase de naevocarcinome. Le décès survient au bout de 18 mois par généralisation sans qu'il soit possible de savoir quelle partie du naevus avait dégénéré.

. 24 fois le mélanome malin est apparu sur une <u>mélanose de DUBREUILH</u> (5 hommes, 19 femmes). Dans la moitié des cas, la lésion siégeait à la joue, les autres fois surtout au pied et sur la paroi abdominale. Il s'agit de sujets de plus de 60 ans, chez lesquels la lésion initiale a souvent évolué pendant plusieurs années. La survenue d'adénopathie est rare (6 cas), toujours tardive. Le pronostic semble meilleur que dans les autres formes puisque 4 sujets de cette série sont morts, ce qui est peu si l'on tient compte de leur âge.

. Signalons à titre indicatif : que dans les autres cas le naevus préexistant était dans les 2/3 des cas un <u>lentigo</u> de quelques millimètres, le plus souvent marron foncé ou noir, exceptionnellement ocre ou rosé mais jamais pileux. Une fois sur dix il existait un gros naevus en dome sail-

lant, noir, glabre. Dans les autres cas il existait une tache pigmentaire ancienne pouvant atteindre 10 cm de diamètre.

4/ rôle des traumatismes — A l'interrogatoire des sujets porteurs d'un naevocarcinome, on retrouve très souvent un antécédent traumatique. Il faut distinguer deux sortes de faits :

- la survenue d'un mélanome dans une zone traumatisée antérieurement sain
- les modifications d'un naevus à la suite d'un traumatisme.

Par contre, on doit éliminer les traumatismes courants d'une lésion déjà modifiée : grattage d'un naevus prurugineux, écorchure d'une lésion suintante.

. Fréquence des traumatismes : 103 fois sur 341, nous avons trouvé une notion de traumatisme. 53 fois, l'antécédent, bien qu'affirmé par le malade, était imprécis : écorchure, grattage, coup, irritation chronique, application de caustique et il n'était pas possible de préciser s'il avait ou non précédé la survenue ou les modifications d'une lésion préexistante. 50 fois (15 %), le traumatisme était indiscutable : 25 fois dans chaque sexe, ce qui indique que l'antécédent traumatique est plus souvent retrouvé chez l'homme.
Dans 14 de ces 50 cas, le traumatisme a porté sur une zone antérieurement saine. Ces 14 observations (5 femmes, 8 hommes) méritent d'être analysées.

BAT. Solange — En septembre 1964, écrasement du pouce lors d'un accident du travail. La lésion ne cicatrise pas. Un mois plus tard, l'ongle se fend et noircit. L'ablation de l'ongle n'amène pas la guérison. Par contre, la phalangette devient rouge et augmente de volume : traitement par pommade à l'hydrocortisone et cautérisation. Pas de résultat. On craint une ostéïte : incision. En février 1965, on commence la rééducation. Ce n'est qu'un mois plus tard, devant un bourgeonnement de la matrice inguéale que l'on dirige la malade (jusque-là suivie à la consultation externe d'un hôpital parisien) sur l'hôpital St-Louis.

GER. Louis — Ecrasement accidentel de la deuxième phalange du 4ème doigt gauche. La blessure ne guérit pas. Un bourgeon apparaît au bout de trois mois.

BOR.Marguerite — Chute accidentelle d'un hachoir sur le gros orteil : hématome sous-inguéal qui ne se résorbe pas. Une simple tache persiste. Deux ans après un bourgeon noirâtre fend l'ongle.

DAU. Pierre — En 1956 : blessure de la plante du pied par un clou. La plaie assez importante guérit en plusieurs mois, laissant un durillon cicatriciel. Un an après, celui-ci se fendille et s'ulcère. Trois exérèses chirurgicales sont suivies de trois récidives. Quatre séances de rayons X n'amènent pas de modification. Trois ans plus tard, la lésion qui semblait stable commence à bourgeon-

ner. Au premier examen en 1960, il existe une adénopathie métastatique.

DAN. Léa — En 1959, accident de la circulation : plaie frontale par pare-brise. En 1961, apparition sur la cicatrice d'une tache noire de 1 cm de diamètre. Exérèse sans histologie. Un an après, récidive : naevocarcinome.

KOU. Zouka — Inclusion accidentelle d'un corps étranger végétal dans le talon en 1958. 6 mois après apparition à ce niveau d'un bourgeon. Cautérisations répétées pendant 5 ans. Le bourgeon grossit brusquement en 1963.

DAO. Juliette — Brûlure de l'oreille par permanente à chaud en 1959. Cicatrisation lente. Il persiste pendant longtemps une croûte suintante. 2 ans après, apparition d'une lésion mélanique.

FRE. Maurice — Blessure du talon par un coup de bêche. Quelques mois après apparition d'une lésion bourgeonnante achromique. Electrocoagulation simple en octobre 1964. En mars 1965 récidive locale.

COR. Prosperio — En 1950, fracture de l'avant pied droit.
En 1953, écrasement du pied par un bloc de pierre. Six mois après apparition d'une petite tumeur bourgeonnante.

HAM. Félicien — En 1941, fracture de l'avant-bras droit. Au niveau de l'ouverture punctiforme : apparition d'une petite tache noire quiescente pendant 20 ans.

HOU. Joseph — Blessure de la joue par éclat d'obus pendant la guerre 1914-1918. Apparition à ce niveau, 45 ans après, d'une tache pigmentée qui se modifie en quelques mois.

MEU. Fernand — Même histoire.

PEY. Geneviève — En 1929, coup de soleil de la région scapulaire postérieure ayant entrainé une brûlure du 2ème degré et ayant cicatrisé très lentement. Sur la zone cicatricielle, apparition d'une tache pigmentée qui se modifie 15 ans après.

RAY. Paul — Ecrasement de la main en 1963. Il persiste un hématome puis apparaît une tache foncée.

Dans 36 cas, il existait une lésion préexistante :

- 13 fois, la lésion avait subi une exérèse limitée ou une coagulation partielle sans examen histologique. A ce traumatisme s'était ajoutée 4 fois une application prolongée de caustique.
- 6 sujets avaient essayé de faire disparaître eux-mêmes leur lésion : par coupures, cautérisation, application de caustique ou tentative d'extraction avec une épingle. L'un d'eux avait successivement appliqué sur un naevus de l'oreille : du nitrate d'argent, un tisonnier ... et avait essayé de l'enlever lui-même au rasoir.
- Dans 9 cas, un traumatisme plus ou moins violent et répété avait arra-

ché complètement le naevus, 4 fois la lésion avait subi un traumatisme important, 3 fois une application de caustique isolée, prolongée plus d'un an (pommade à la colchicine - teinture d'iode - nitrate d'argent - neige carbonique).

Enfin, nous avons mis dans ce groupe un naevus pileux qui avait subi des épilations répétées pendant plusieurs années.

. Répartition des mélanomes traumatisés — Elle est un peu particulière. En effet, 13 fois sur 50, la lésion siégeait au pied (26 % au lieu de 14 % pour l'ensemble de la statistique). Chez l'homme, près de la moitié des naevocarcinomes du pied ont un antécédent traumatique notable. PETERSEN et BODENHAM, reprenant les différentes études faites sur les mélanomes des Noirs Africains, notent qu'ils surviennent avec une très grande fréquence au niveau de la plante (75 %), alors que chez les Noirs Américains, ils ne siègent à ce niveau que dans 50 % des cas. Or les premiers marchent nu pieds ... HUGUENIN et SARACINO notent aussi la grande fréquence des mélanomes du talon succédant à un traumatisme et font état de 3 cas apparus en peau saine après piqûre par clou. "La coexistence sur les pièces anatomopathologiques des manifestations cellulaires du traumatisme et des lésions naeviques plaident en faveur du rôle localisateur et déclenchant de la blessure" (FAUVET).

. Rôle de l'irritation chronique — Une notion est classique en matière de naevocarcinome. "Les naevi soumis à une irritation chronique sont plus que les autres susceptibles de dégénérer". Les régions les plus dangereuses seraient donc : les joues (rasoir) et le cou (col) chez l'homme ; les épaules et les régions sous-mammaires (soutien-gorge) chez la femme ; la ceinture, les régions inguinales et les pieds dans les deux sexes.

Nous avons vu les problèmes posés par les mélanomes des pieds ; il semble s'agir plus de traumatismes répétés que d'irritation chronique.

Au niveau de la face : les naevocarcinomes sont plus rares chez l'homme que chez la femme (9 hommes - 32 femmes), plus rares aussi dans la région maxillaire que sur les joues. Le traumatisme chronique du rasoir semble donc n'avoir aucun rôle. Au cou, les cas sont certes plus fréquents chez l'homme mais ils sont très rares. Au niveau des épaules, la répartition est sensiblement identique dans les deux sexes avec même une légère prédominance masculine. Il y a très peu de localisations sous et latéro-mammaires, peu de lésions au niveau de la ceinture. Les mélanomes inguinaux sont rares.

Le rôle des irritations chroniques semble donc très discutable. WALTON et COX ont même volontairement électrocoagulé partiellement de nombreux naevi et n'ont jamais observé de dégénérescence.

5/ autres facteurs étiologiques

- l'influence des hormones sexuelles sur l'évolution des mélanomes est affirmée par des nombreux faits cliniques.

  . les naevocarcinomes augmentent rapidement de fréquence après la puberté. Après celle-ci, les naevi deviennent plus nombreux et plus foncés.

- la grossesse a un rôle incontestable mais discuté, nous le reverrons.
- la ménopause coïncide parfois avec une récidive ou une métastase tardive comme dans les 4 cas de WHITE (métastases apparues 7 à 18 ans après la lésion) et dans le cas de Mme POR. Lina, particulièrement significatif.

- naevus congénital de la région lombo-sacrée quiescent jusqu'à l'âge de 38 ans. A cette époque, cette jeune femme qui espère en vain un enfant après 18 ans de mariage est enfin enceinte ... Le naevus augmente alors rapidement de taille, devient plus foncé et saigne. Une électrocoagulation large montre qu'il s'agit d'un naevocarcinome. Dix ans se passent sans récidive ni métastase quand un nodule paraît sur la cicatrice. Exérèse : il s'agit d'une récidive locale. Un an après des nodules apparaissent entre la cicatrice et la région inguinale où il existe une adénopathie manifestement métastatique (envahissement massif à l'histologie). Deux mois après, les règles irrégulières depuis plusieurs mois, s'arrêtent. Depuis la ménopause, il y a 8 ans, la malade n'a présenté aucune récidive ni métastase.

  Un antécédent d'hystérectomie totale ou de traitement hormonal a été souvent retrouvé dans nos observations, mais ces faits restent à vérifier.

- les hormones sexuelles ne semblent pas seules à jouer un rôle. Plusieurs observations récemment rapportées laissent à penser qu'il existe sans doute aussi une influence surrénalienne et hypophysaire.

  ALBRIGHT a publié un cas de mélanome malin succédant à une surrénalectomie pour syndrome de CUSHING. HANGEN, un cas de naevocarcinome chez un sujet porteur d'une tumeur hypophysaire. Un de nos malades est mort d'une tumeur de la surrénale quelques années après ablation d'un naevus dégénéré.

  Il est donc tentant de penser à une hypersécrétion de M.S.H. directe (dysfonctionnement hypophysaire) ou indirecte. Mais aucun argument expérimental n'a pu jusqu'ici le prouver. Chez certains malades, l'apparition de métastases coïncide avec une disparition et une dépigmentation de la lésion primaire.

  SMITH et STEHLIN en ont observé 9 cas. A la place du naevocarcinome n'existait plus qu'une zone de fibrose avec réaction inflammatoire. Un de nos cas est à rapprocher de ces observations.

  BRO. François — Deux ans après l'ablation "en bloc" d'un mélanome de la région occipitale et de ses ganglions satellites, le sujet note un blanchiment de ses cheveux autour de la cicatrice. A ce niveau apparaissent des métastases sous-cutanées.

En conclusion, les facteurs qui influencent la survenue et l'évolution des naevocarcinomes sont locaux (lésion préexistante - traumatisme) et généraux (terrain - influence hormonale). Cela ne fait que traduire les deux aspects de cette affection : maladie locale et qui peut le rester, ou maladie générale qui tue vite.

I . CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE

On peut évoquer le diagnostic de naevocarcinome dans trois circonstances différentes :

- devant un naevus qui se transforme,
- devant une lésion apparue en peau saine,
- devant une adénopathie ou une métastase au premier plan du tableau clinique.

1/ Signes de transformation

a) Chez 204 sujets nous avons pu analyser les modifications d'un naevus préexistant :

- le signe le plus souvent rencontré et presque toujours le premier en date est l'augmentation de taille du naevus - qui s'étale (153 fois) et plus rarement s'épaissit (98). Un naevus qui grossit n'est pas toujours pathologique (grossesse, puberté). Mais un accroissement rapide (en quelques semaines ou mois), important (naevus qui double ou triple de taille) et surtout associé à d'autres modifications, doit être considéré comme très suspect.
- pendant que le naevus grossit, très souvent sa pigmentation se modifie (75 cas), soit qu'elle fonce (38), soit qu'elle devienne inégale, polychrome (23). Plus rarement, mais c'est un signe plus inquiétant, le naevus se décolore (17).
- l'apparition d'un bourgeon (117 cas) explique parfois cette décoloration. Il peut survenir sur une tache mélanique. C'est un signe de malignité, sans doute même de gravité, car il apparaît presque toujours sur un naevus déjà modifié.
- le saignement, fréquent (118), banal, n'a pas nécessairement une signification péjorative sauf s'il traduit une érosion, une ulcération (36 cas) déjà tardives.
- les autres signes classiques de DARIER sont plus rarement rencontrés :
  - suintement de liquide pigmenté, séreux, noirâtre ou sérohématique (38)
  - halo érythémateux (28)
  - signes subjectifs résumés en un prurit assez fréquent (49), les douleurs étant bien rares (14).

Comme l'ont montré C. DUFOURMENTEL, R. MOULY et J. PREAUX, l'évolution se fait très souvent en deux temps. Le naevus s'étale, sa pigmentation se modifie. Il peut alors rester quiescent pendant quelques mois ou années. Puis une zone se décolore et un bourgeon apparaît, ce qui signe le passage au stade de malignité vraie. Nous avons retrouvé une telle évolution dans 69

cas. C'est souvent une poussée évolutive qui motive la consultation.

b) La première consultation peut ne survenir que très longtemps après la première manifestation clinique (jusqu'à 25 ans). Dans 216 cas, nous avons pu noter ce délai (1) :

- 61 fois, le sujet était venu consulter moins de 3 mois après le premier signe
- 51 fois, 4 à 6 mois après
- 38 fois, 7 mois à un an
- 36 fois, 13 mois à 2 ans
- 30 fois, la lésion évoluait depuis plus de 2 ans.

Une fois sur trois, la consultation eut lieu plus d'un an après le premier signe. Nous reverrons la signification pronostique de ce délai pré-opératoire.

2/ Aspects cliniques

Le naevocarcinome peut être noir ou achromique.

a) naevocarcinome mélanique : il réalise deux aspects principaux selon qu'il se présente sous forme d'une tache mélanique plane ou d'une tumeur saillante. Nous avons pu préciser 226 fois l'aspect de la lésion.

- les tumeurs saillantes sont les plus fréquentes (157 cas) :
  - tantôt (85/157), il existe une tache ou une plaque pigmentée surmontée d'un ou plusieurs bourgeons,
  - tantôt (72/157), c'est une tumeur isolée. Elle peut être régulière, arrondie, hémisphérique, de surface lisse. D'autres fois, elle est irrégulière ou polycyclique.
  - la pigmentation peut être homogène, souvent très noire, cas fréquent en cas de bourgeon isolé. D'autres fois, elle est inégale, n'existant que sur une partie de la lésion. Un aspect souvent rencontré est celui d'un bourgeon rouge sur une tache noire ou brune, celle-ci diminuant de taille au fur et à mesure que la tumeur grossit, finissant par n'occuper qu'une petite zone périphérique.
  - les tumeurs sont presque toujours sessiles, quelquefois elles paraissent pédiculées mais leur zone d'implantation sur la peau est toujours assez large.
- les taches cutanées représentent 1/3 des cas environ (65/226).
  - 5 fois la lésion était parfaitement plane. Cet aspect de "tache d'encre" est surtout observé à la plante du pied.
  - 60 fois, il s'agissait d'une plaque pigmentée de surface irrégulière ou lisse, de teinte brune, noire, bleutée ou violacée.

Quel que soit l'aspect clinique, il est rare d'observer une infiltration. Elle déborde très peu la lésion. Beaucoup plus caractéristique est l'existence près de la tumeur principale de lésions satellites : parfois d'un volume comparable à celui de la lésion initiale, parfois très planes,

(1) Lorsqu'il existait une évolution en 2 temps, nous avons compté ce délai à partir de la deuxième "étape".

souvent très petites, à la limite de la visibilité. Il faut considérer comme suspectes toutes les lésions cutanées siégeant au voisinage de la tumeur principale, même si elles sont d'allure bénigne comme un lentigo, même si elles ne sont pas pigmentées. Elles n'ont pas la même signification que les métastases cutanées "locales" (récidive ou extension), "migratrices" (entre la tumeur initiale et le relai ganglionnaire) ou "hématogènes". Elles traduisent un point de départ multicentrique de la tumeur. Dans quelques cas, celle-ci a débuté sous forme d'un bourgeon situé à côté d'un naevus, qu'elle rejoint et englobe.

Enfin, la peau entourant la tumeur n'est qu'exceptionnellement le siège d'une réaction inflammatoire.

La taille des naevocarcinomes est très variable, de quelques millimètres à plus de 10 cm de diamètre. 28 fois sur 217, la lésion avait moins d'un centimètre de diamètre, 88 fois de 1 à 2 cm, 101 fois plus de 2 cm. Il s'agit donc presque toujours de tumeurs volumineuses sans que la taille ait un rapport avec l'ancienneté de la lésion.

b) naevocarcinome achromique : il est fréquent qu'un mélanome soit en partie décoloré. Dans certains cas, la tumeur est achromique. Nous en avons observé 24 cas. Fait caractéristique : elles siégeaient une fois sur quatre au talon, les autres fois surtout au bras, à la cheville, dans la région péri-inhuéale ... Il s'agissait toujours de lésions assez volumineuses, de plus de un centimètre de diamètre et dans les 2/3 des cas de plus de 2 cm. Ils ont souvent l'aspect d'un bourgeon charnu, sessile ou pédiculé, simulant un botryomycome, rouge, quelquefois ulcéré, saignotant. Plus trompeurs encore sont ceux qui se présentent sous forme d'une petite papule rosée.

3/ Mélanome métastatique

On considère que le naevocarcinome peut dans un assez grand nombre de cas se révéler par une adénopathie ou une métastase. L'observation de VIRCHOW est restée célèbre. Faisant l'autopsie d'un sujet mort de dissémination néoplasique, il avait réussi à en déterminer le point de départ en trouvant à la loupe un minuscule mélanome situé entre deux orteils. PACK, DASGUPTA, STEHLIN considèrent que la révélation d'un naevocarcinome par une adénopathie ou une métastase est une éventualité fréquente atteignant 10 % des cas. Ils l'expliquent par la petite taille de la lésion primaire et aussi par le fait que dans un certain nombre de cas, elle disparaît quand les métastases se développent. On conçoit aussi qu'une lésion enlevée à minima, plusieurs années auparavant et considérée comme bénigne sans examen histologique, puisse être un antécédent oublié ...

Sur 341 cas, la lésion initiale a été retrouvée 340 fois. Dans une seule observation, une adénopathie inguinale a révélé la dégénérescence d'un vaste naevus "en caleçon" et il n'a pas été possible de retrouver la lésion originelle.

II . METHODES DE DIAGNOSTIC

Deux sortes d'erreurs sont possibles devant une lésion mélanique peut-être maligne. "L'erreur en plus, c'est de prendre ... pour un naevocarcinome ce qui n'en est pas, amenant ainsi à une exérèse parfois délabrante et inutile. L'erreur en moins est de passer à côté d'un ... naevocarcinome et de le traiter comme une tumeur bénigne par une exérèse insuffisante sans examen histologique" (R. MOULY). Il faut donc faire un diagnostic précis sans être agressif vis-à-vis de la tumeur.

1 . L'examen clinique

C'est l'élément déterminant, mais il peut être en défaut devant un naevus simplement étalé, une tumeur achromique ou pédiculée. Nous verrons plus loin les lésions qui simulent un mélanome malin.

2 . La biopsie

C'est un geste tentant d'autant qu'elle est couramment pratiquée pour le diagnostic de cancer du rectum, du col de l'utérus ...

De nombreux auteurs (PACK, MIESCHER, DUPERRAT) lui ont reproché de favoriser la dissémination, d'entrainer une poussée évolutive. En fait, le problème ne se pose guère, car "habituellement, le naevus est suffisamment petit pour que la simple biopsie soit formellement à éliminer" (R. MOULY).

a) la biopsie exérèse nous semble la meilleure méthode pour les petits naevi suspects. Elle sera faite au bistouri électrique, enlevant complètement la lésion avec une marge d'un centimètre au moins dans les trois dimensions, coagulant le fond. On ne fait pas de réparation immédiate. La pièce sera examinée, et l'attitude thérapeutique dictée par les résultats de l'examen histologique.

b) l'examen histologique extemporané est préconisé par FAUVET. La tumeur ayant été enlevée par électrocoagulation, on prélève deux fragments, l'un est immédiatement examiné sur coupe à la congélation. L'autre est inclus dans la paraffine pour être examiné selon les méthodes habituelles. Cette méthode qui évite au maximum les risques de dissémination, qui permet de reconnaître un hémangiome, une verrue séborrhéïque, est en fait incapable de déceler des anomalies cellulaires. Elle ne peut reconnaître un mélanome achromique, distinguer un naevocarcinome limité d'un naevus bénin jonctionnel.

c) le cyto-diagnostic est une technique imprécise. On lui a même reprocher de traumatiser la tumeur et DEGOS la condamne formellement.

3 . Les méthodes biologiques de diagnos

Elles ne sont pas utilisées couramment et leur valeur réelle est discutée. Nous ne ferons que les citer :

- test au phosphore radio-actif (BAUER et STEFFEN) qui imprègne les tumeurs malignes plus que les naevi.
- index d'activité tyrosinasique du sérum (GRUPPER, FITZPATRICK) recherché par la tyrosine marquée au carbonne 14, et qui serait augmenté chez les sujets porteurs de mélanomes malins.
- recherche de l'hormone mélanotrope dans les urines, chromatographie de la mélanine urinaire.

Ces méthodes n'ont pas pour le moment d'intérêt pratique. Dans l'immense majorité des cas, le diagnostic de naevocarcinome est porté sur un ensemble d'arguments constitués par :

. l'histoire évolutive du naevus, son siège, l'âge du sujet
. l'aspect clinique
. l'examen histologique de la pièce d'exérèse.

III . DIAGNOSTIC HISTOLOGIQUE

3 fois sur 341, l'examen histologique n'a pas été fait. Il s'agissait de formes très évoluées de diagnostic certain. 17 fois, aucune trace de l'examen anatomopathologique n'a été retrouvée, mais le contexte était toujours très évocateur. C'est surtout dans les formes de début que l'interprétation des coupes se heurte à des difficultés.

1/ les signes de transformation maligne sont les éléments les plus délicats à interpréter :

a) c'est au niveau de la jonction dermo-épidermique que débutent les signes de malignité.

- Initialement, on ne note qu'une intense activité jonctionnelle. De nombreuses thèques tendent à désintégrer la partie profonde de l'épiderme, cependant que des cellules s'éparpillent dans le derme rendant floue la jonction dermo-épidermique.
- Les modifications cellulaires sont toujours progressives :
  . augmentation de la taille moyenne des cellules, qui sont parfois un peu dystrophiques ou de taille inégale. Par contre, mitoses et anomalies cytoplasmiques manquent le plus souvent ;
  . existence de pigment intra-cellulaire en quantité bien plus importante que dans un naevus bénin.

b) au-dessous de cette partie du naevus en voie de transformation, s'étale un infiltrat inflammatoire dermique en bande. Cette réaction inflammatoire disparaît rapidement. Sa constatation est d'un grand intérêt et DUPERRAT pense que c'est un élément de bon pronostic. C'est certainement un signe de début. Peut-être aussi traduit-elle une "réaction" de l'organisme.

2/ les signes de certitude sont des modifications de structure et des anomalies cellulaires.

a) A un stade plus tardif, il existe souvent encore une importante activité de jonction. Les thèques naeviques se creusent, se dissocient dans les couches profondes de l'épiderme, qui apparaît vacuolaire, dissocié, parfois ulcéré.

b) Le derme est envahi à son tour par des cellules naeviques atypiques, formant de larges nappes cellulaires d'aspect très variable. On reconnaît deux types de cellules :

- cuboïdes ou globuleuses dont la prolifération tend à former des alvéoles pseudo-épithéliaux,
- fusiformes, allongées, souvent groupées en faisceaux irréguliers avec aspects évoquant une tumeur nerveuse (neuro-naevi) ou un sarcome fibroblastique.

En général, les deux éléments cellulaires coexistent avec prédominance de l'un des deux, cuboïde le plus souvent.

c) Les signes cellulaires de malignité ne sont pas toujours importants : irrégularité de forme et de taille des noyaux et des cellules - présence de vacuoles et de nucléoles - cellules de grande taille à noyau excentrique pourvu d'un gros nucléole. Les monstruosités, les mitoses sont en général peu nombreuses mais leur présence est un signe indiscutable de malignité car elles n'existent pas dans les naevi non dégénérés. La surcharge en pigment est très variable, pouvant manquer dans les naevocarcinomes à croissance rapide et achromiques.

d) Le stroma tumoral est d'abondance très variable. Il est caractérisé par : sa pigmentation (il contient en effet des cellules mélanophages bourrées de mélanine), sa richesse en capillaires sanguins et lymphatiques.

3/ signes d'extension : - infiltration du derme
- existence de cellules naeviques dans les lymphatiques ou les vaisseaux sanguins
- infiltration oedémateuse du stroma.

En conclusion, les formes de début peuvent être de diagnostic histologique pratiquement impossible. Dans 4 de nos observations, le naevus enlevé initialement avait été considéré comme bénin. Pourtant, l'évolution se fit vers les métastases et la mort. Dans 3 des cas, les coupes initiales furent vérifiées a posteriori et le diagnostic de "bénignité" confirmé.

JAM. Geneviève — 23 ans. Apparition en 1952, au niveau du médius gauche de stries noires sous-unguéales, qui, en 1962, s'étendent, débordant sur la phalangette. On considère que la lésion est un panaris mélanique et on fait une amputation au niveau de la deuxième phalange. Examen histologique : "naevus de jonction bénin de la matrice unguéale avec réaction inflammatoire". 4 ans après : adénopathie axillaire biopsiée : métastase de naevocarcinome, puis métastase pulmonaire. Un nouvel examen de la première coupe n'a pu que confirmer le diagnostic initial.

IV . DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Les erreurs de diagnostic sont à l'origine d'un traitement incorrect ou retardé. Elles sont considérées comme fréquentes dans toutes les statistiques. BECKER estime que 43 % des lésions diagnostiquées comme naevocarcinomes le sont réellement, et que la moitié seulement des mélanomes "histologiques" avaient été prévus cliniquement.

Les erreurs de diagnostic sont assez rares dans notre série. 41 fois, il y eut une erreur en plus, 9 fois aussi, malheureusement, il y eut une erreur en moins : une lésion considérée à tort comme bénigne était un naevocarcinome.

1/ Erreurs en plus

a) 9 fois le diagnostic de dégénérescence a été porté devant un naevus bénin.

- dans 6 cas, il s'agissait d'un naevus simplement jonctionnel ou d'une folliculite sous-naevique. Le diagnostic de cette dernière est en général facile cliniquement. Un naevus souvent peu pigmenté, pileux, devient sensible, s'entoure d'un halo érythémateux. Il n'augmente pas de volume mais recouvre un nodule dermo-épidermique mal limité.
- 3 fois, il s'agissait d'une mélanose de DUBREUILH non dégénérée sur laquelle étaient apparus des bourgeons (un cas d'épithélioma baso-cellulaire).

b) 18 fois, une tumeur bénigne avait à tort été considérée comme mélanome malin.

- 4 fois, c'était une verrue séborrhéïque, lésion saillante, ronde, brune plus que noire, siégeant le plus souvent aux tempes, au cou, aux points de pression des vêtements.
- 8 fois, une lésion pigmentée par hémosidérose :
  - 2 angiomes tubéreux, violacés
  - 3 angiomes thrombosés, noirâtres, irréguliers, surélevés
  - 3 histiocytomes pigmentés, tumeurs dures, fibreuses, enchassées dans le derme.
- 3 fois on avait pensé à un naevocarcinome achromique, alors qu'il s'agissait :
  - d'un botryomycome (granulome télangiectasique), pseudo-tumeur inflammatoire, saillante, pédiculée, en général rouge mais quelquefois violacée. On a pu en observer sur un naevus bénin écorché.
  - d'un papillome (2 fois), une verrue écorchée, surtout plantaire, prenant parfois un aspect inquiétant ...
- 3 panaris mélaniques étaient en réalité des hématomes sous-unguéaux.

c) 14 fois, l'examen histologique découvrit une lésion prémaligne ou maligne mais de pronostic moins sévère que le naevocarcinome.

- Un épithélioma baso-cellulaire tatoué est le plus souvent en cause (8 cas). Son diagnostic pré-opératoire peut être impossible.

- Une lésion plus rare dans 6 cas :
  - 2 épithéliomas de BOWEN pigmentés
  - 1 myoblastome dans sa variété mélanique
  - 1 épithélioma intermédiaire sur naevus verruqueux
  - 1 trichoépithéliome tatoué
  - 1 syringocystadénome papillaire.

2/ Erreurs en moins

- 2 naevocarcinomes du pied (plante - talon) furent pris pour un botryomycome. HURIEZ insiste sur le fait que tout botryomycome anormal par sa taille (plus de 1 cm) ou par sa coloration (grisâtre au lieu de rouge) doit être suspecté d'être un mélanome malin. Il conseille l'examen en lumière de WOOD pour mettre en évidence d'éventuelles taches mélaniques.
- 2 fois le diagnostic porté fut celui d'angiome
- les autres fois, on pensa à :
  - un kyste sébacé (récidive sous-cutanée)
  - un durillon plantaire
  - un histiocytofibrome
  - un Darier-Ferrand
  - un épithélioma sudoral.

Dans tous les cas, le résultat de l'examen anatomopathologique modifia la conduite thérapeutique.

3/ Le diagnostic histologique lui-même peut être délicat. "D'une part, les signes de malignité d'une lésion indiscutablement naevo-cellulaire n'apparaissent pas toujours clairement. D'autre part, lorsque la prolifération est manifestement de nature maligne, son origine naevique peut être discutable : l'aspect reproduit dans quelques cas celui d'un épithélioma spino-cellulaire, d'un sarcome fibroblastique ou même d'un schwannome malin" (DEGOS).

En conclusion, c'est parce qu'ils gardent longtemps un aspect rassurant que les naevocarcinomes risquent d'être méconnus ou reconnus tardivement.

IV . PROBLEMES EVOLUTIFS

Après simple exérèse les naevocarcinomes peuvent guérir ou récidiver sur place. Dans d'autres cas, ils essaiment très tôt dans les ganglions lymphatiques régionaux, d'autres fois encore des métastases cutanées et viscérales apparaissent alors que la tumeur primitive est petite et les ganglions tributaires indemnes.

I . EVOLUTION LOCALE

a) C'est celle que l'on observe chez les sujets porteurs d'une tumeur déjà ancienne, comme dans le cas de Madame LUZ. Marie.

Cette femme de 85 ans vivait seule depuis la mort de son mari. Ce n'est qu'après deux ans d'évolution qu'elle vient consulter alors qu'elle présente à la face interne de la cuisse gauche une tumeur énorme de 7 cm sur 7, arrondie, ulcérée, saignottante, entourée de multiples nodules bleutés parsemant la face interne de la cuisse, les uns isolés, petits comme des grains de plomb, les autres confluents formant de volumineuses tumeurs ulcérées, tachant le linge d'un liquide pigmenté. Certains nodules apparaissent sous-cutanés, blancs ou noirs.

La tumeur mère dissémine autour d'elle des nodules de perméation qui évoluent pour leur propre compte. Certains se nécrosent et disparaissent. D'autres grossissent et se rejoignent. Dans certains cas, la lésion initiale aussi peut disparaître, ne laissant qu'une cicatrice dépigmentée.

L'examen histologique permet de distinguer ces lésions cutanées étendues par perméation lymphatique des lésions "satellites" de la tumeur principale et qui sont purement dermo-épidermiques. Dans les métastases locales au contraire, les lésions siègent dans les couches profondes du derme et il existe un envahissement tumoral des vaisseaux lymphatiques. La région épidermique sus-jacente est en règle indemne mais elle peut être envahie par contiguité.

Par contre, la tumeur primitive peut garder un volume modéré et un aspect peu inquiétant alors qu'adénopathies et métastases se développent.

b) Les récidives locales. La réapparition d'un naevocarcinome à proximité de la zone d'exérèse peut être diversement interprétée. Si elle survient après un délai très court et après une ablation très limitée, il est logique de penser que la lésion continue d'évoluer. Si elle survient

après exérèse large et un délai très long, on peut estimer qu'il s'agit d'une récidive vraie ou qu'un foyer cellulaire malin resté en place est redevenu actif.

1 . Nous avons noté 48 récidives, chez 13 hommes et 35 femmes. Cette nette prépondérance féminine s'explique peut-être par la fréquence des exérèses très limitées (13 femmes - 3 hommes) d'une lésion pigmentée dans un but esthétique. Ces 16 ablations insuffisantes avaient été faites ailleurs, souvent sans examen histologique.

2 . Le délai de survenue des récidives est très variable : quelques semaines à 13 ans :

. 11 fois moins de 6 mois après le traitement initial
. 19 fois, de 7 mois à 1 an après
. 18 fois, plus d'un an après (6 fois entre 1 et 2 ans, 5 fois entre 2 et 3 ans, 4 fois entre 3 et 5 ans, 1 récidive à 8 ans, 1 à 10 ans, 1 à 13 ans).

c) Le siège de la lésion est assez particulier :

. 14 fois il s'agit de la tête ou du cou
. 11 fois la jambe
. 7 fois le pied
. 7 fois le dos
. 6 fois la cuisse
. 1 fois la main, la fesse, le bras.

Il faut noter le grand nombre de récidives à la face, là où les exérèses sont nécessairement plus limitées.

d) Le siège de la récidive par rapport à la zone d'exérèse est intéressant à noter :

. dans 25 cas la lésion est réapparue sur une cicatrice d'exérèse
. 9 fois la récidive apparut sous la greffe sous forme d'un ou deux nodules bleutés ou achromiques
. 13 fois, la nouvelle lésion était située en dehors de la greffe. Dans tous les cas sauf 2, les récidives se trouvaient entre la greffe et le relai ganglionnaire lymphatique. Le nodule le plus éloigné de la cicatrice d'exérèse était situé à 3 cm.
. une fois, plusieurs récidives apparurent à la périphérie d'un lambeau de rotation.

e) L'évolution de l'affection après récidive est variable :

. 9 hommes sur 13 sont morts après atteinte ganglionnaire et généralisation - 3 survivent plus de 6 ans après - le dernier n'a qu'un recul d'un an.
. 14 femmes sur 35 sont mortes, dont 3 après des récidives tardives (5 ans, 9 ans et 13 ans) - 10 survivent sans nouvelle récidive avec un recul de plus de 3 ans - 11 sont des cas plus récents.
. 3 sujets ont fait des récidives multiples. Ils sont morts tous les trois :

GOU. Pierre — En octobre 1949 : exérèse d'un naevus du cou histologiquement bénin. En mai 1952 : un nodule apparaît près de la greffe. Exérèse large et nouvelle greffe (naevocarcinome). En janvier 1953 : récidive sous la greffe, nouvelle exérèse au bistouri électrique et greffe. Nouveau nodule sous la greffe en juillet 1953 : même traitement. En octobre 1955 : récidive à la périphérie de la greffe. Le sujet meurt en juillet 1956 de généralisation.

L'apparition d'une récidive est un signe de mauvais pronostic mais les chances de survie sont bien plus importantes qu'en cas d'adénopathies ou de métastases. C'est une éventualité rare quand l'exérèse de la tumeur primitive a été large.

II . ADENOPATHIES

a) Les efférents lymphatiques de la peau se jettent dans les 3 relais ganglionnaires principaux :

. cervicaux :
  . ceux de la nuque et de la région occipitale dans les ganglions occipitaux
  . ceux de la région temporale et du conduit auditif dans les ganglions mastoïdiens et dans les ganglions parotidiens qui reçoivent aussi du cuir chevelu, des paupières, de la racine du nez ...
  . ceux des joues, du nez, des lèvres dans les ganglions sous-maxillaires
  . ces ganglions envoient des efférents dans les ganglions jugulo-carotidiens qui reçoivent directement les lymphatiques de la partie antérieure de la tête et du cou.

. axillaires :
  . ceux du membre supérieur
  . ceux de la région thoracique antérieure, postérieure et latérale
  . ceux de la partie sus-ombilicale de l'abdomen.

. inguinaux :
  . ceux du membre inférieur
  . ceux de n'anus et des organes génitaux
  . ceux de la partie sous-ombilicale de l'abdomen
  . ceux de la région lombo-sacrée.

Il existe donc des zones limites qui peuvent être drainées par deux groupes lymphatiques :

. peau proche de la ligne médiane (en particulier : région latéro-rachidienne)
. région thoracique basse (la limite inférieure du territoire axillaire se situant au niveau de D_1)
. région claviculaire.

b) Dès le premier examen, on découvre souvent une adénopathie palpable.
Nous l'avons trouvée dans 58 cas. 47 fois en effet, les ganglions étaient envahis histologiquement. Inversement lors des curages ganglionnaires faits de parti pris, alors qu'on ne palpe rien, on trouve dans 5 à 30 % des cas des cellules naeviques dans les ganglions (23 % des cas sur 335 malades pour Mac NEER).

c) Aspects cliniques :

Les ganglions néoplasiques sont presque toujours palpables :

- souvent on perçoit un ou plusieurs ganglions, fixes, durs, indolores, très gros (du volume d'un oeuf de pigeon)
- bien plus rarement, il s'agit de petits ganglions durs, mobiles, roulant sous le doigt
- dans la région inguinale, il est extrêmement banal de percevoir un ou deux ganglions, un peu augmentés de volume, mais sensibles, seulement fermes. Il est rare que l'examen histologique les révèle néoplasiques.

Lors du curage ganglionnaire, les adénopathies peuvent être noires, mais ce fait est inconstant, et une tumeur noire peut s'accompagner de ganglions non pigmentés et inversement. De même le volume de l'adénopathie est sans rapport avec celui de la tumeur initiale.

d) Aspects histologiques :

Il est fréquent de ne trouver envahis que certains ganglions, les autres étant le siège d'une réaction inflammatoire ou macrophagique.

Dans certains cas, les ganglions contiennent des cellules macrophagiques bourrées de pigment ; celui-ci peut être libre ou emplir la lumière des lymphatiques afférents. Ces ganglions pigmentés mais non envahis ont été appelés "ganglions cimetières" (B. BLOCH).

Le tissu lymphoïde est en général détruit par les boyaux tumoraux, entourés d'une réaction inflammatoire importante. Quelquefois c'est le cas des ganglions cliniquement indemnes, on ne trouve qu'un foyer tumoral limité.

e) Etiologie :

1 - fréquence : date de survenue

Nous avons trouvé 115 atteintes ganglionnaires chez 109 sujets. (Il existait 6 fois une atteinte simultanée de deux groupes ganglionnaires différent
47 fois, dès le premier examen, il existait une adénopathie perceptible.
68 fois, l'adénopathie est apparue après l'intervention initiale, le délai d'apparition des ganglions a été de :
- moins de 3 mois dans 20 cas
- moins de 6 mois dans 5 cas
- moins de 1 an dans 14 cas
- de 1 à 2 ans dans 13 cas
- plus de 2 ans dans 8 cas (max.10 ans

Les autres fois, le délai n'a pu être précisé. La survenue d'une adénopathie peut donc être tardive. La notion classique de "piège ganglionnaire", après un délai de 3 à 6 semaines, ne nous semble pas fondée.

ADENOPATHIE au 1er EXAMEN

- Siège de la lésion -

TABLEAU 3

	♂	♀	Total	
- Membre infr				(17)
jambe	0	6	6	
cuisse	0	4	4	
pied	1	5	6	
orteils	1	0	1	
	2	15	17	
- Membre supr				(3)
bras	0	0	0	
avant-bras	0	0	0	
main	0	0	0	
doigts	2	1	3	
	2	1	3	
- Tête et cou				(8)
face	2	2	4	
cuir chevelu	0	1	1	
cou	3	0	3	
	5	3	8	
- Tronc				(19)
épaule	1	2	3	
thorax antr	2	0	2	
" postr	5	1	6	
abdomen	1	0	1	
lombes-fesses	0	2	2	
aisselle	1	0	1	
région inguinale	0	4	4	
	10 /19	9 /28	19 /47	

2 - âge et sexe

La fréquence est - compte tenu de l'ensemble des cas - un peu plus grande chez l'homme que chez la femme. Il y a dans notre série 44 hommes, 65 femmes.

La répartition selon l'âge est aussi différente dans et l'autre sexe.

- Il y a un plus grand nombre de cas chez la femme jeune (43 sur 65 avant 50 ans), avec un maximum entre 30 et 35 ans.
- Les adénopathies sont plus fréquentes chez les hommes de plus de 50 ans (23 contre 21), avec un maximum entre 55 et 60 ans.

3 - siège de l'adénopathie

- 62 fois, les ganglions inguinaux étaient envahis
- 33 fois, l'adénopathie était axillaire
- 20 fois, elle était cervicale.

Signalons que :
- les adénopathies inguinales sont beaucoup plus fréquentes chez la femme (44 contre 15),
- les adénopathies axillaires plus nombreuses chez l'homme,
- les ganglions épitrochléens (1 fois) et poplité (2 fois) ne sont qu'exceptionnellement envahis,
- 5 fois l'adénopathie était double :
  - 2 fois axillaire bilatérale
  - 2 fois poplitée et inguinale
  - 1 fois axillaire et cervicale
  - 1 fois inguinale bilatérale.

4 - siège de la lésion primaire

Tous les naevocarcinomes, quel que soit leur siège, sont susceptibles d'essaimer dans les ganglions satellites. Cependant, les adénopathies sont particulièrement fréquentes en cas de lésion du pied, des épaules, des racines des membres (aisselle, région inguinale), du cou et du thorax (surtout chez l'homme).

Les adénopathies semblent plus rares en cas de lésion de la face et du membre supérieur.

Nous avons noté sur les tableaux la fréquence des adénopathies cliniquement perçues. Ces pourcentages sont inférieurs à ceux notés par DAS GUPTA et Mac NEER, qui trouvent un envahissement ganglionnaire dans 50 % des mélanomes du membre inférieur, dans plus de 46 % de ceux du membre supérieur ; mais leur étude est anatomique et non clinique.

f) Lymphographie : deux sortes de problèmes se posent lorsqu'on palpe les ganglions satellites d'un naevocarcinome : est-ce une adénopathie néoplasique ? le relai ganglionnaire suivant est-il envahi ? L'opacification du système lymphatique par un produit de contraste iodé, ou lymphographie, a permis de répondre en grande partie à ces questions.

TECHNIQUE = Un lymphatique repéré grâce à l'injection préalable d'un colorant vital (bleu patent V), est dénudé et intubé. (Pour la lymphographie des ganglions inguino-cruraux et ilio-lombaires,

Date d'apparition des Adénopathies

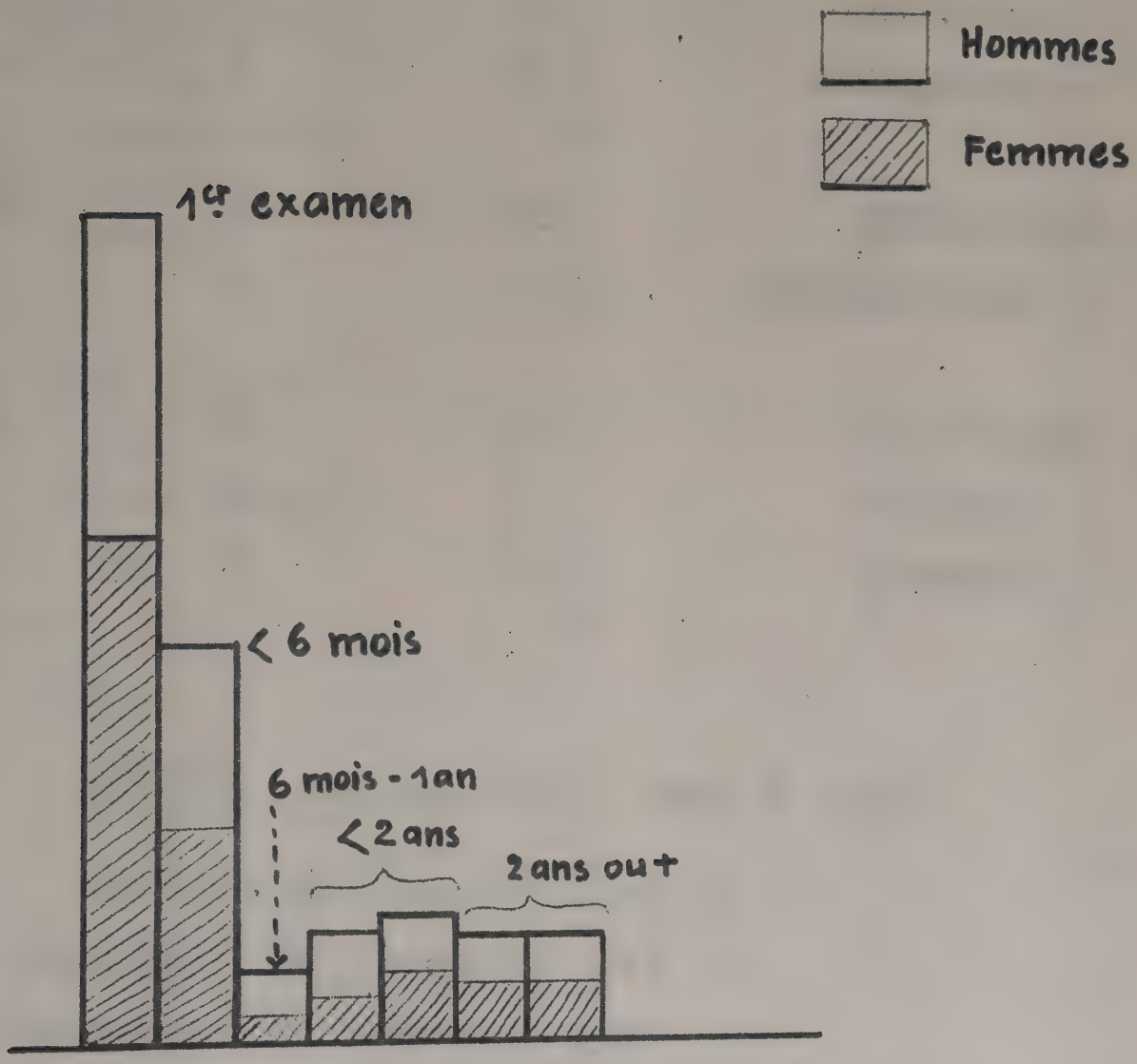


TABLEAU 4

Siège de l'Adénopathie

	♂	♀	Total
- CERVICAL dont	10	10	(20)
• sous-maxillaire	1	1	2
• parotide	1	4	5
• occipital	3	1	4
- AXILLAIRE	20	12	32
• épitrochléen	1	0	1 =
- INGUINAL	15	4	59
• poplité	1	1	2
• iliaque	0	1	1 =
			1

dans 6 cas adénopathie double =

2 fois axillaire bilatérale
2 fois poplitée et inguinale
1 fois axillaire et cervicale
1 fois inguinale bilatérale

TABLEAU

ADÉNOPATHIES - Lésion initiale

	♂	♀	Total	
- Membre inf^{r}				(49)
jambe	5	17	22	
cuisse	2	6	8	
pied	8	9	17	
orteils	0	2	2	
	15	34	49	
- Membre sup^{r}				(7)
bras	2	0	2	
avant-bras	0	0	0	
main	0	1	1	
doigts	2	2	4	
	4	3	7	
- Tête et cou				(17)
face	3	8	11	
cuir chevelu	1	1	2	
cou	4	0	4	
	8	9	17	
- Tronc				(35)
épaule	2	5	7	
thorax ant^{r}	3	0	3	
thorax post^{r}	9	5	14	
abdomen	1	1	2	
lombes-fesses	0	3	3	
aisselle	1	1	2	
région inguinale	0	4	4	
	16	19	35	

TABLEAU 6

au niveau de la face dorsale du pied, pour celle des ganglions axillaires au dos de la main).
Des clichés sont pris au cours de l'injection et immédiatement après.
Les clichés tardifs à la 24ème heure montrent mieux les anomalies ganglionnaires.

RESULTATS

Le lymphogramme normal montre :

- Les vaisseaux lymphatiques (3 ou 4 à la jambe, 10 à 15 à la cuisse), rectilignes, de calibre régulier.
- Les ganglions lymphatiques, peu volumineux, réguliers, de tonalité homogène, de volume constant sur les différents clichés.
- En cas d'envahissement ganglionnaire néoplasique, il existe un défaut d'imprégnation de la plage lipiodolée. Il s'agit de lacunes uniques ou multiples, du siège marginal ou sinusal, et donnant au ganglion un aspect "mité". Le contour du ganglion est irrégulier ou franchement amputé. Son volume est en général nettement augmenté. Quand la métastase ganglionnaire reste partielle, le courant lymphatique n'est pas interrompu ; quand l'envahissement est massif, il existe une stase lymphatique sous-jacente, avec dilatation et multiplication du réseau. Lorsque le ganglion est totalement envahi, il peut être exclu de la circulation lymphatique et invisible. Dans ce cas, la stase lymphatique et l'existence d'un réseau lymphatique collatéral anormal viennent signer le blocage lymphatique.
- Les images "douteuses" ou difficiles à interpréter sont celles où l'on discute : - une adénopathie inflammatoire, avec ganglion augmenté de volume, d'aspect piqueté avec des taches inégales, à contour irrégulier, déchiqueté,
  - une dégénérescence ganglionnaire sclérolipomateuse, avec images lacunaires, arrondies, hilaires ou centrales, jamais périphériques.
- Les faux résultats négatifs sont importants à connaître. ABBER et MARTIN trouvent 10 % de métastases ganglionnaires invisibles à la lymphographie: il s'agit alors de métastases de petite taille (moins de 2 mm de diamètre). Enfin, certains ganglions peuvent ne pas être visibles parce que totalement envahis ou non injectés.

DANGERS DE LA LYMPHOGRAPHIE

Ils apparaissent insignifiants pour DESPREZ - CURELY et BISMUTH ; pourtant, DESMONS et RAMIOUL ont publié un cas d'essaimage périlymphatique après lymphographie. Nous avons aussi observé dans un cas l'apparition de métastases cutanées, quelques semaines après une lymphographie (les ganglions n'y apparaissaient pas envahis). Il s'agissait d'un chapelet de tumeurs migratrices, siègeant sur le trajet des lymphatiques superficiels.

INTERET PRATIQUE

Dans les 19 cas où la lymphographie a été pratiquée, (14 fois au membre inférieur, 5 fois au membre supérieur ; elle n'est pas réalisable au niveau

des ganglions cervicaux), les résultats ont été les suivants :

- 8 fois elle a été considérée comme normale ; l'examen histologique n'a montré qu'un seul envahissement ganglionnaire limité à un ganglion.
- 5 fois elle était considérée comme douteuse ou suspecte : il y a eu 2 adénopathies inflammatoires, 3 envahissements très limités.
- 6 fois elle affirmait un envahissement ganglionnaire qui a toujours été confirmé.

La lymphographie donne des résultats avec une excellente précision, mais presque toujours elle ne fait que confirmer l'impression clinique.

g) Evolution des adénopathies

Après curage ganglionnaire, aucune récidive n'est parfois enregistrée. Nous avons noté cette évolution dans 35 cas, dont 14 avec plus de 3 ans de recul. L'évolution de la maladie peut s'arrêter là. Il s'agissait d'une forme loco-régionale.

Dans quelques rares cas, on a pu observer une régression spontanée (en général provisoire) d'une adénopathie néoplasique. (Nous éliminons bien entendu les régressions d'adénopathies inflammatoires).

BAUD.Raymond (malade du Pr DEGOS). Deux ans après l'exérèse d'un naevocarcinome plantaire, cet homme de 50 ans consulte pour une énorme adénopathie inguinale et rétrocrurale. Il refuse toute intervention et on se contente de donner un traitement général par un produit antinéoplasique (Colchinéos), dont l'efficacité est maintenant considérée comme négligeable. Revu un an après, on a la surprise de constater que l'adénopathie a considérablement régressé, et seuls un ou deux petits ganglions sont perceptibles. Pendant 4 ans le malade est suivi à la consultation du Pr DEGOS. Un jour il ne vient pas. S'étant aperçu d'une augmentation de volume de l'adénopathie, il avait consulté un chirurgien qui en avait fait l'exérèse. Un mois après il était mort.

La récidive du processus néoplasique au niveau de la cicatrice du curage ganglionnaire peut être :

- une récidive vraie : curage insuffisant,
- une métastase "migratrice", dans un seul des 5 cas où une lésion est réapparue au niveau d'une cicatrice d'évidement ganglionnaire, on a retrouvé une structure ganglionnaire à l'histologie ;
- une autre éventualité qui laisse supposer que le curage ganglionnaire a été insuffisant, est la survenue d'une adénopathie au relai sus-jacent. 3 fois un curage ganglionnaire inguinal a été suivi de l'apparition de localisations iliaques. Plus fréquente est l'apparition d'une nouvelle localisation ganglionnaire à distance (8 cas) ;
- enfin, l'atteinte ganglionnaire prélude souvent aux métastases et à la généralisation.

ADÉNOPATHIES

— Décès —

65	morts =	28 ♂ (dont 1 à 5 ans, 1 à 7 ans)	37 ♀
7	disparus =	3 ♂	4 ♀
23	récents < 3 ans	7 ♂	16 ♀
14	vivants > 3 ans	6 ♂	8 ♀
109	=	44 ♂	65 ♀

Adénopathies au 1er examen

		♂	♀
32	décès =	14	18
2	disparues =	0	2
4	vivants { mais métastases =	1	3
10	en vie sans récidive:		
	. moins de 3 ans -	3	3
	. plus de 3 ans -	0	2

TABLEAU

g) Signification pronostique :

La survenue d'une adénopathie est un signe de mauvais pronostic puisque 65 sujets sur 109 (37 femmes, 28 hommes) sont morts dans un délai de 2 mois à 7 ans, la durée moyenne de vie étant de 18 mois environ.

Cependant, la guérison est possible même après un envahissement massif.

III . METASTASES

a) Fréquence :

Les métastases de naevocarcinomes surviennent avec une fréquence surprenante. Tous les sujets morts de mélanomes malins étaient porteurs de métastases. 116 sujets de notre série ont été porteurs d'une ou plusieurs métastases.

Certains malades ayant disparu, d'autres n'ayant pas été suivis avec un recul suffisant pour affirmer la guérison, on peut donc estimer que la moitié des naevocarcinomes s'accompagnent de métastases.

b) Date de survenue :

Elle est très variable, de quelques jours à 13 ans après l'exérèse de la tumeur primitive. Sur 63 métastases diagnostiquées cliniquement :

- 10 sont apparues moins de 3 mois après l'intervention sur la tumeur primitive
- 7 moins de 6 mois après
- 14 moins d'un an
- 16 de 1 à 2 ans après
- 17 plus de 2 ans (dont une à 7 ans, une à 8 ans, une à 10 ans, une à 13).

Les métastases tardives sont toutes apparues chez des femmes, souvent lors d'un épisode de la vie génitale (deux fois la ménopause, une fois une grossesse).

c) Conditions de survenue :

Sur 63 sujets atteints de métastases, il y avait 23 hommes et 40 femmes (donc pas de prédominance particulière). Comme les adénopathies, elles sont plus fréquentes chez la femme jeune, chez l'homme après 50 ans. 32 fois, la métastase avait été précédée d'une adénopathie ; 31 fois elle est survenue en son absence.

Les métastases nous ont paru très fréquentes dans les naevocarcinomes du dos (dans les deux sexes), du cou et de la région sus-claviculaire chez l'homme, de la jambe et de la cuisse chez la femme.

d) Siège des métastases :

Tous les organes sans exception peuvent être atteints. DAS GUPTA et BRASFIELD ont pu faire l'autopsie de 125 sujets morts de naevocarcinome. Les organes atteints dans plus d'un tiers des cas sont :

MÉTASTASES - Lésion initiale

	♂	♀	Total
- Membre infr			
jambe	1	14	15
cuisse	1	5	6
pied	2	2	4
orteils	0	2	2
	4	23	27
- Membre supr			
bras	1	0	1
avant-bras	0	1	1
main	0	0	0
doigts	1	2	3
	2	3	5
- Tête et cou			
face	3	3	6
cuir chevelu	1	1	2
cou	4	0	4
	8	4	12
- Tronc			
épaule	1	2	3
thorax antr	2	0	2
thorax postr	4	6	10
abdomen	1	0	1
lombes-fesses	1	2	3
aisselle	0	0	0
région inguinale	0	0	0
	9	10	19

TABLEAU

- peau et tissu cellulaire sous-cutané : 75 %
- poumons : 70 %
- foie : 68 %
- intestin grêle : 58 %
- pancréas : 53 %
- surrénale : 50 %
- coeur et péricarde : 49 %
- reins : 45 %
- cerveau : 39 %
- corps thyroïde : 39 %
- rate : 36 %

Mais on trouve aussi dans plus de 10 % des métastases pleurales, gastriques, diaphragmatiques, vésiculaires, duodénales, coliques, vésicales, ovariennes, mésentériques, péritonéales ...

La plupart de ces localisations n'ont pas le temps de se manifester cliniquement.

Il faut opposer les métastases cutanées aux autres localisations viscérales, car elles n'ont ni la même signification, ni le même pronostic.

1/ Les métastases cutanées et sous-cutanées

Elles sont différentes des lésions cutanées satellites que l'on voit parfois d'emblée avec la lésion primaire. Elles sont de 2 types :

1 - les unes sont des métastases lymphatiques dont il existe deux variétés :

- les métastases locales, forme d'extension ou de récidive d'une tumeur, s'étendant progressivement par perméation.
- les métastases "migratrices" ("in transit" metastases" - SMITH et STEHLIN ; "chain formation", PETERSEN- BODENHAM et Lloyd), sont très particulières aux naevocarcinomes.
  Ce sont des nodules pigmentés ou non, apparaissant après un délai variable (six mois à dix ans) après la lésion initiale. Fait caractéristique, ils siègent sur le trajet des lymphatiques, entre la zone d'exérèse et le relai ganglionnaire sus-jacent (1). Au début, ils se présentent comme de très petites taches pigmentées à peine visibles de 1 à 2 mm de diamètre, puis ils grossissent et deviennent de gros nodules cutanés, ou sous-cutanés, achromiques ou noirs, peu nombreux ou formant une véritable nappe tumorale.

  Les métastases migratrices ont été observées dans 12 cas de notre série. 6 fois la lésion initiale était située au niveau de la jambe, 2 fois au niveau du dos, 2 fois à la fesse, une fois au pied, une fois au III° doigt.

  Les lésions se présentaient dans six cas sous forme de nodules récidivants sur le trajet des lymphatiques, 5 fois comme des tumeurs situées à proximité d'une cicatrice de curage ganglionnaire, 1 fois comme une dissémination néoplasique, le long d'un membre. 1/3 des métastases migratrices sont cutanées, 1/3 sont sous-cutanées. Dans les autres cas, les 2 sortes de nodules s'associent.

  Au point de vue histologique, elles sont situées à une profondeur variable entre les couches superficielles du derme et le tissu cellulaire

(1) Seuls les nodules situés à plus de 10 cm de la zone d'exérèse ont été considérés comme métastases "migratrices".

sous-cutané. Les vaisseaux lymphatiques dilatés contiennent des cellules tumorales. La pathogénie de ces lésions est discutée. PETERSEN, BODENHAM et LLOYD pensent qu'il existe une certaine réaction "en chaîne", les nodules proximaux étant les métastases des lésions les plus proches de la zone d'exérèse. STEHLIN estime que c'est la stase lymphatique qui entraine la formation de néolymphatiques et favorise le dépôt de cellules tumorales. La stase lymphatique peut être provoquée par un curage ganglionnaire (50 cas sur 70 pour STEHLIN, 9 fois sur 12 dans notre série), ou par une volumineuse adénopathie.

Mme GRED.Madeleine — Exérèse d'un naevocarcinome de la région scapulaire et greffe. Curage ganglionnaire axillaire homolatéral : pas d'envahissement. Un an après, apparition de nodules métastatiques entre la greffe et la cicatrice axillaire.

Dans la moitié des cas en effet, les métastases migratrices surviennent alors que les ganglions enlevés n'étaient pas envahis.

Une forme particulière de ces métastases est celle que l'on observe sur les prises de greffe prélevées sur le même membre que le naevocarcinome initial (cuisse homolatérale après lésion de la jambe). Nous en avons 2 cas:

Mme CHANT.Raymonde — Exérèse d'un mélanome de la jambe gauche, et greffe prélevée sur la cuisse gauche. Curage ganglionnaire inguinal 3 semaines après : pas d'envahissement. 2 ans plus tard, apparition d'un nodule rosé sur la prise de greffe. Exérèse : il s'agit d'un noyau métastatique.

PETERSEN et BODENHAM ont pu en démontrer le mécanisme en injectant du bleu Evans dans la peau de la jambe ou du pied. Le colorant imprègne particulièrement la zone de prise de greffe, ce qui signifie que les lymphatiques y sont beaucoup plus nombreux que sur la peau normale. On peut considérer que les métastases sur la prise de greffe sont des embolies lymphatiques.

DESMIONS et RAMIOUL ont également observé des métastases cutanées de ce type après lymphographie. Ils ont pu constater que des nodules sous-cutanés s'étaient développés au niveau de canaux lymphatiques rompus lors de l'injection du produit de contraste.

2 - Les autres sont des métastases hématogènes et se présentent sous forme de nodules cutanés et sous-cutanés de taille et d'aspect très variable :

- Ils peuvent être peu nombreux, sous forme de nodules sous-cutanés, du volume d'une noix, fermes mais non durs. Une variété particulière est la localisation mammaire, dont nous avons deux exemples, et qui peut être isolée, faisant discuter un épithélioma du sein.
- Dans d'autres cas, ils parsèment la peau pouvant associer des centaines de nodules de toutes tailles et de toutes colorations, les uns sous-cutanés, les autres ulcérant la peau. Ils épargnent en général le membre inférieur.

DAS GUPTA a remarqué que les métastases cutanées disséminées étaient associées dans 80 % des cas à des métastases cardiaques, souvent cliniquement inapparentes ; quelquefois, la survenue d'une dissémination cutanée succède à un tableau clinique d'infarctus du myocarde. Nous avons observé 31 cas de métastases cutanées et sous-cutanées, 11 fois après une autre localisation secondaire.

3 - Signification pronostique des métastases cutanées :

- Les métastases cutanées locales, si elles ne sont pas trop étendues, sont extirpables, mais elles traduisent une forme récidivante, et leur pronostic est très mauvais ; le décès est survenu dans tous les cas par métastase viscérale ou cachexie.
- Les métastases migratrices, si elles sont limitées à quelques éléments, doivent être considérées comme des tumeurs primaires. Une de nos malades est en vie, 7 ans après l'ablation de tumeurs migratrices, 3 autres ont été opérés il y a moins de 3 ans (dont une actuellement en récidive). Si les tumeurs "en chaîne" sont très nombreuses le pronostic est désespéré, mais une malade survit depuis quatre ans sans trouble de l'état général, avec un membre inférieur constellé de nodules métastatiques.
- Les métastases "hématogènes" ont une signification très fâcheuse. Pourtant un de nos opérés survit, apparemment guéri, 9 ans après l'ablation d'une métastase sous-cutanée isolée.

2/ Les métastases viscérales

1 - Foie

Nous avons relevé 9 localisations secondaires hépatiques. 6 étaient la première manifestation métastatique.

Cliniquement, elles se manifestent par une asthénie, une anorexie, très rarement un ictère. Le foie est augmenté de volume. Les tests hépatiques sont perturbés (et rétention de BSP, phosphatases alcalines augmentées). Une gammagraphie pourrait les mettre en évidence.

A l'autopsie, les formes localisées sont exceptionnelles ; les deux lobes sont parsemés d'innombrables nodules d'un à 6 cm de diamètre (foie "truffé"). La vésicule biliaire peut être atteinte ou comprimée.

2 - Poumon

(10 cas dont 6 comme première métastase). On découvre le plus souvent les métastases pulmonaires sur une radiographie thoracique de contrôle ; car les signes cliniques sont peu évocateurs : fièvre, amaigrissement. Elles se présentent sous deux formes : tumeur isolée envahissant progressivement un lobe. Gros nodules diffus (lâcher de ballons). On a pu dans quelques cas trouver des cellules mélaniques dans les crachats. La survenue très tardive d'une métastase pulmonaire (4 ans dans un de nos cas, 10 ans chez un malade de DAS GUPTA et BRASFIELD), ce qui indique que la surveillance des sujets opérés de naevocarcinome ne doit pas se limiter à l'examen clinique.

Les métastases pleurales sont souvent associées sous forme d'un épanchement intarissable. Leur survenue est un signe de mauvais pronostic ; elles précèdent de quelques semaines la mort.

3 - Cerveau

Ce sont les métastases cérébrales qui ont été retrouvées le plus souvent dans notre série : 19 fois dont 7 comme première métastase.

La céphalée en est le signe le plus constant ; il s'y associe souvent des vertiges, des nausées, des signes confusionnels, une hémiplégie.

Les métastases sont presque toujours disséminées dans les deux hémisphères. Parfois une métastase cérébrale est isolée. 2 de notre statistique ont été opérés : ils sont morts tous les deux dans les suites opératoires. Une malade de DAS GUPTA survit plus de 5 ans après ablation d'une métastase cérébrale.

4 - Os

8 des 9 métastases osseuses que nous avons relevées (5 premières localisations métastatiques) siégeaient au niveau des vertèbres, une était sternale. Elles se sont manifestées par des douleurs en ceinture, une gêne fonctionnelle, un effondrement vertébral. La métastase sternale envahissait la mo lle.

DAS GUPTA et BRASFIELD estiment que 31 % des métastases osseuses des mélanomes sont sternales, 42 % vertébrales, 7 % crâniennes.

5 - Autres localisations

Nous avons noté également une métastase péritonéale (ascite). Une métasrase thyroïdienne. En fait, la majorité des localisations métastatiques n'est découverte qu'à l'autopsie.

6 - Signification des métastases viscérales

Elles indiquent que le sujet est condamné à bref délai. Néanmoins, une métastase isolée doit faire l'objet d'une tentative chirurgicale.

IV . GENERALISATION

1/ Elle succède rapidement aux métastases. ROMSDAHL étudiant le sang de 36 malades en période de généralisation, a trouvé dans 70 % des cas, des cellules tumorales. Des cellules naeviques ont pu également être mises en évidence sur le myelogramme (DUBOIS FERRIERE).

Deux manifestations cliniques sont particulières au naevocarcinome :

- la mélanurie, exceptionnellement retrouvée (1 seul cas dans notre série). On peut la mettre en évidence par simple oxydation à l'air ou après acidification par l'acide sulfurique dilué suivie d'une oxydation par l'acide nitrique ou chromique, les urines deviennent alors brunes ou noires.
- la mélanodermie diffuse : la peau étant entièrement imprégnée par le pigment mélanique. Nous n'en avons retrouvé aucun cas.

L'état général est bien conservé jusqu'aux semaines qui précèdent la mort. Celle-ci survient quelques jours à un an après l'apparition des métastases, dans le coma ou la cachexie.

BLEAU 9

TUMEURS CUTANÉES SECONDAIRES

	. date de survenue	. aspect	. siège	. traitement	. pronostic
- Satellites	précoce	très petites	voisinage immédiat de la tumeur	ablation large avec la tumeur	tendance à la dissémination
- Métastases locales	{ récidive dissémination	taille variable confluentes ou disséminées	disséminées autour de la tumeur	ablation large	forme récidivante
- Métastases migratrices	récidive ou après curage ganglionnaire	isolées = petites taches ou gros nodules, parfois disséminées	sur le trajet des lymphatiques efférents	ablation large perfusion d'antimitotiques	forme lymphophile
- Métastases hématogènes	après traitem! chirurgical tardives	gros nodules cutanés ou sous cutanés	n'importe où (moins aux membres inférieurs)	. isolées = exérèse . sinon = pas de traitement	généralisation

2/ L'autopsie des sujets morts de naevocarcinome montre la surprenante diffusion des lésions.

MER. Stanislawa "Foie : constellé de nodules tumoraux, certains fortement pigmentés, d'autres achromiques, certains enfin hémorragiques.
Coeur : foyers épicardiques tumoraux ; on trouve de nombreux ganglions médiastinaux augmentés de volume et noirs.
Cerveau : et méninges présentent le maximum d'extension secondaire : il existe deux nodules corticaux de 1 et 3 cm de diamètre, détruisant partiellement la frontale ascendante. Une énorme tumeur ventriculaire, de multiples localisations méningées et corticales punctiformes.
Au niveau du foie, on trouve une thrombose de tous les vaisceaux centrolobulaires, avec un énorme thrombus malin de la veine cave inférieure qui se prolonge en haut jusqu'au coeur, en bas dépasse la bifurcation.

Chez cette femme enceinte la dissémination s'était faite en quelques semaines.

V . FORMES EVOLUTIVES

a) Stade évolutif De très nombreux auteurs ont essayé de classer les naevocarcinomes selon leur stade évolutif. Pour les uns cette classification doit être histologique, pour d'autres, elle est clinique ou mixte.

. STEHLIN et CLARK distinguent quatre stades cliniques :

1 = pas de métastase
2 = métastases locales
3 = métastases régionales
4 = métastases à distance.

Ils englobent dans le même stade "1" des lésions de taille et d'extension histologique très différentes.

. MEHNERT et HEARD classent les mélanomes malins en :

- satde 0 = mélanome in situ, ou strictement intra-épidermique
- stade 1 = mélanome superficiel ne dépassant pas les couches épidermiques profondes
- stade 2 = mélanome intradermique, s'étendant jusqu'aux bulbes pileux ou aux glandes sudoripares
- stade 3 = invasion du tissu sous-cutané.

Cette classification est intéressante car elle distingue les mélanomes superficiels ne dépassant pas le 1/3 supérieur du derme, mais elle ne tient pas compte de l'existence d'adénopathies ou de métastases.

. Pour PETERSEN et BODENHAM, le stade 1 est celui où le derme n'est pas envahi
au stade 2, le derme superficiel est envahi,

mais il n'existe pas de tumeur véritable

au stade 3, il existe une tumeur avec ou sans tache pigmentée.

- DAS GUPTA, BOWDEN et BERG adoptent une classification plus compliquée :

stade 1 / a) lésion isolée ou enlevée par biopsie, moins d'un mois avant, sans ganglion ni métastase
b) métastase ou récidive locale isolée, sans métastase à distance ou adénopathie
c) mélanome primaire multiple

stade 2 / il existe une adénopathie régionale avec :
a) lésion isolée opérable
b) lésion locale déjà opérée
c) récidive ou métastase locale
d) lésion primaire inconnue

stade 3 / a) métastases viscérales ou lymphatiques à distance
b) métastases cutanées ou sous-cutanées diffuses.

Les différents aspects cliniques sont séparés, mais non l'extension anatomique.

Il semble indispensable d'adopter une classification internationale pour pouvoir comparer les différentes statistiques.

- FAUVET et DENOIX estiment que le système T.N.M. adopté par l'Union Internationale contre le Cancer, convient le mieux, mais ils n'en définissent pas les termes. Cette classification doit cependant être adaptée à la complexité des formes cliniques.

T représentant la tumeur devrait comprendre, à notre avis :

T1 = mélanome superficiel n'envahissant pas le 1/3 supérieur du derme

T2 = mélanome envahissant le derme profond

T3 = tumeur envahissant le tissu cellulaire sous-cutané

T4 = métastases cutanées locales

N représentant les ganglions :

N0 = pas d'adénopathie

N1 = adénopathie régionale

N2 = métastase ganglionnaire à distance

M signifiant métastase :

M0 = pas de métastase

M1 = métastase cutanée lymphatique

M2 = métastase viscérale ou cutanée hématogène.

Cette classification, complexe elle aussi, ne permet pas cependant d'expliquer l'évolution surprenante de beaucoup de mélanomes malins.

b) Guérison — Plus encore que dans les autres cancers, il faut parler avec prudence de guérison. On a signalé des métastases 25 ans après le traitement initial (13 ans dans un de nos cas). 15 % des décès surviennent après 5 ans (12 sur 72 dans notre série de malades suivis plus de 5 ans).

c) Formes locales — Certains naevocarcinomes grossissent, récidivent et donnent des métastases locales, et ne disséminent qu'après une longue évolution.

CHAMP. Fernande — Apparition en 1954, à 65 ans, d'un naevus très noir de la joue. En 1962, à la suite d'une écorchure, la lésion augmente de volume et saigne. Exérèse et lambeau de rotation. En 1964, récidive locale à la périphérie du lambeau. Nouvelle exérèse. 4 mois après, nouvelle récidive. Nouvelle exérèse. 2 mois après, apparition de nombreux nodules. La malade refuse toute intervention.
Revue un an après, elle se présente avec une énorme dissémination locale envahissant toute une hémiface et le cou. On ne palpe pas d'adénopathie ; il n'y a pas de métastase perceptible.

d) Formes lymphophiles

LAC. Daniel — Cet enfant de 6 ans est opéré en février 1962 d'un naevocarcinome de la cheville droite.
- . mai 1962 : curage ganglionnaire inguinal droit de nécessité
- . novembre 1962 : récidive inguinale droite, nouveau curage ganglionnaire
- . mai 1963 : adénopathie occipitale (curage). 3 mois après, curage ganglionnaire sus-claviculaire gauche
- . en 1964 : métastases axillaires gauche puis droite, et enfin inguinale gauche (intervention à chaque fois)
- . décès après 3 ans d'évolution par métastase pulmonaire.

Dans ces cas, l'évolution semble se faire d'un relai ganglionnaire à l'autre, une métastase se développant quand la précédente a été enlevée ...

e) Formes aigües — Dans 30 de nos cas, la mort est survenue moins d'un an après les premiers signes de la maladie. 11 fois, l'évolution a duré moins de 9 mois, 2 fois moins de 3 mois.

Ces formes aigües surviennent avec une plus grande fréquence chez l'homme (19 cas), dans les localisations du tronc (12 cas dont 8 chez l'homme) et plus particulièrement de la région thoracique haute, du cou (3), du cuir chevelu (2). Dans 7 cas, nous avons trouvé un antécédent traumatique notable. Les autres fois, le traitement chirurgical ne semble pas avoir rompu le cours de la maladie. On a même parfois l'impression que l'évolution prend une allure explosive après l'intervention.

DEN. Marcel — Cet homme de 39 ans, débardeur, était porteur de plusieurs lentigos congénitaux. L'un d'eux, ne dépassant pas quelques millimètres, situé dans la région sus-claviculaire et ne s'étant jusque-là pas modifié, est blessé accidentellement en juillet 1964. De ce jour, la tumeur commence à bourgeonner. Quand on le voit, en septembre 1964, il présente une tumeur de 2 cm. de diamètre. Une adénopathie axillaire est perceptible. Opération monobloc enlevant en continuité la lésion, les ganglions axillaires et jugulo-carotidiens eux aussi envahis. Les suites opératoires sont simples et le sujet quitte le service, début octobre, en très bon état général.
Moins de 3 mois plus tard, il est admis d'urgence dans le service du Docteur de GRACIANSKY, porteur de métastases sous-cutanées multiples. 3 semaines après, un état d'obnubilation s'installe et le malade meurt en quelques jours : 7 mois après les premiers signes, 5 mois après l'intervention.
L'autopsie montre qu'il existe un envahissement du foie, des reins, du poumon, de toutes les aires ganglionnaires, du pancréas, du cerveau, du coeur ...

f) Formes à "évolution bloquée" — Quelquefois l'évolution de la maladie, qui semblait inexorable, s'arrête, parfois provisoirement, d'autres fois indéfiniment. L'organisme semble "en équilibre" avec la tumeur.

COU. Marie-Louise — Naevocarcinome de la cheville dont l'exérèse large est faite en 1962. Deux mois plus tard, apparaît sous la greffe un nodule noir qui grossit et qui est manifestement une récidive. La malade refuse une intervention et est revue régulièrement. 3 ans après le nodule persiste sans modification.

COR. Madeleine — Exérèse d'un naevocarcinome de la cuisse en 1961. En décembre 1962, une petite tache pigmentée apparaît à la partie inférieure de la cicatrice. Pendant plus d'un an elle ne se modifie pas. En février 1964, dissémination métastatique sur le membre inférieur. 2 ans après, cette jeune femme, dont l'état général est excellent, a repris son métier. Les lésions ne se sont pas modifiées.

g) Régressions et guérisons spontanées — Leur existence est signalée dans toutes les grandes statistiques. MABILLE dans sa thèse (1960) en trouve 21 cas dans la littérature française et anglo-saxonne et distingue :

- la régression spontanée de la tumeur primitive pouvant s'accompagner de métastases à distance. Elle peut être remplacée par une plage achromique.
- la régression spontanée des métastases cutanées, parfois complète, souvent partielle.
- la régression spontanée d'adénopathies
- la régression spontanée des métastases viscérales. FAUVET, ROUPEAU et PIET reprenant tous les cas de régression spontanée du cancer, trouvent 12 mélanomes malins.

Les trois premiers cas (BIEDERT 1866, PLEUNO 1883, BRUNS 1888) sont des guérisons après une maladie infectieuse : érysipèle, septicémie.

Dans l'observation de MATHEWS (1915), l'excision incomplète d'un naevocarcinome sus-claviculaire avec adénopathie axillaire est suivie d'une disparition des ganglions.

JACOBSON (1930) rapporte un cas de régression de métastases viscérales. Le point de départ était un mélanome choroïdien. Les métastases étaient pulmonaires et il y avait une mélanurie. La guérison persistait 4 ans après.

WILBUR (1931) signale, le premier, la disparition de métastases cutanées diffuses.

MEYER (1955) constate une guérison après exérèse d'une lésion de l'épaule, et abcédation de l'adénopathie axillaire satellite.

PACK (1955) guérit un mélanome malin disséminé par injection de vaccin antirabique. Tentative répétée plusieurs fois sans succès.

LEVISON (mélanome oculaire avec métastases pulmonaires et mélanurie), et

BLOCKER (mélanome malaire), signalent aussi des guérisons stables en 1955.

Plus intéressants sont les cas d'ALLEN (1955), STEWART (1953), que nous reverrons, car les régressions sont survenues chez des femmes enceintes, et surtout ceux de SUMMER et FORAKER publiés en 1953 et 1960.

- Le premier cas concerne un homme de 30 ans, vu en 1949, en pleine dissémination : des métastases cutanées siégeant dans la région inguinale, le dos, la paroi abdominale. On ne trouve pas de trace de la lésion primaire, mais néanmoins sur la malléole externe, une zone dépigmentée. 3 ans auparavant existait à ce niveau un naevus qui s'était infecté et avait disparu. Le diagnostic de naevocarcinome est confirmé. Certaines lésions sont excisées, d'autres disparaissent spontanément, laissant des zones dépigmentées semblables à la lésion primaire. Les nodules excisés montrent une dégénérescence de la tumeur et une fibrose.

- Le second est celui d'un jeune homme de 26 ans, vu pour la première fois en 1952, avec une dissémination cutanée (confirmée par biopsie) un an après exérèse simple d'un naevocarcinome scapulaire droit. On se contente d'exciser certains nodules. En juin 1954, le sujet est revu alors qu'il existe de nouvelles métastases cutanées et une adénopathie axillaire droite. Devant la gravité du tableau, SUMMER décide de lui injecter 250 cm3 de sang du sujet précédent et qui se trouve être du même groupe sanguin que lui. 6 semaines plus tard, les nodules du dos ont disparu. Les cheveux ont blanchi. Une dernière métastase cutanée apparue sur un doigt est excisée. 5 ans après le sujet est en pleine santé.

  Une tentative identique chez un autre sujet s'est soldée par un échec complet.

D'autres cas ont été publiés par EVERSON et COLE, PAKER. PETERSEN et BODENHAM rapportèrent également 2 disparitions de métastases cutanées après exérèse incomplète. DENOIX a suivi pendant plusieurs années une femme qui avait présenté 3 nodules d'un genou. L'exérèse de l'un d'eux entraina la disparition des deux autres, sans récidive.

Nous avons un cas de régression spontanée.

PAT. Henri — Apparition en 1955 d'un naevus de la joue qui se modifie après une blessure 6 mois après. L'ablation au bistouri électrique en février 1956 est suivie, un mois après, de l'apparition d'adénopathies parotidiennes et sous-maxillaires. Curage cervical en mars 1956.
Une récidive locale est opérée en octobre 1956.
Un ganglion sus-claviculaire envahi est simplement enlevé en mars 1957.
En mai 1957, adénopathie inguinale et métastase cutanée abdominale. Curage ganglionnaire. Exérèse partielle de la métastase. Abcès de paroi à ce niveau.
Depuis, aucune récidive. Signalons que ce sujet suivait, depuis mai 1956, un traitement par l'Alloxane.

L'explication de ces régressions spontanées reste imprécise : la coexistence de zones dépigmentées laisse supposer un phénomène hormonal comme la régression lors d'une grossesse. La disparition de tumeurs après injection, transfusion de sang de sujet guéri, ou excision incomplète fait envisager un processus immunitaire. SUMMER a constaté que le sérum de sujet en rémission n'entraîne pas d'inhibition des cultures de mélanomes, mais une prolifération des fibroblastes.

Quoi qu'il en soit, dans un nombre de cas non négligeable, l'organisme est capable de rejeter un mélanome malin. Signalons qu'ils s'agissait presque toujours de lésions purement cutanées.

V . VARIETES CLINIQUES

1 . FORMES TOPOGRAPHIQUES

La répartition des naevocarcinomes sur la surface cutanée n'est pas le fait du hasard. Chaque sexe a ses zones d'élection. Tous les sièges n'ont pas la même signification pronostique.

a) Membre inférieur — Toutes les statistiques s'accordent sur la grande fréquence des naevocarcinomes au membre inférieur (102 sur 254 pour TAILHEFER et PILLERON, 38,9 % pour PETERSEN et BODENHAM, 39 % pour MUNDT et GURALNICK). Nous en avons 152 sur 341 (44,5 %) avec une prédominance féminine certaine : 118 femmes (49 %) et 34 hommes (30 %).

1° CUISSE : les 16 cas sont répartis avec une fréquence voisine dans les deux sexes (6 hommes - 16 femmes). Il s'agit de sujets jeunes, surtout les femmes dont 13 sur 16 ont moins de 40 ans. Il faut noter également que 3 des enfants de notre série avaient un mélanome de la cuisse.

Ce siège ne nous a pas paru avoir de gravité particulière. L'atteinte ganglionnaire est fréquente, surtout en cas de lésion du 1/3 supérieur.

2° JAMBE : c'est le siège d'élection des naevocarcinomes de la femme puisque nous en avons retrouvé 69 cas (30 %) ; chez l'homme, c'est une localisation bien plus rare : 12 cas (11 %). La femme est surtout atteinte avant 50 ans (42 cas sur 69) et 2 fois sur 3 il s'agit de la dégénérescence d'un naevus congénital ou ancien. Chez l'homme, le naevocarcinome de la jambe se voit à tout âge. Là encore, la lésion survient rarement en peau saine, mais à la jambe, il est toujours difficile de savoir s'il existait ou non un simple lentigo.

Le pronostic semble meilleur chez la femme. Sur 23 cas, 13 étaient en vie au bout de cinq ans, 7 étaient mortes, 3 avaient disparu. Par contre 3 hommes sur 5 sont morts.

3° PIED : les mélanomes du pied surviennent avec une fréquence égale chez l'homme et la femme. Ils sont bien plus nombreux chez le sujet de plus de 50 ans (30 sur 43).

Certaines régions du pied sont plus souvent atteintes : plante (16 cas) et talon (20 cas). Si l'atteinte du talon est en faveur du rôle étiologique de la marche, nous n'avons pas trouvé que les mélanomes malins siégeaient plutôt aux points d'appui du pied et ils sont très nombreux dans la région malléolaire interne (11 cas) sans qu'on puisse trouver de traumatisme habituel intéressant cette région.

Au talon, les naevocarcinomes sont volontiers achromiques, ulcérants. A la plante, ils peuvent être parfaitement plans en "tache d'encre".
Parmi les cas de plus de 5 ans, 25 concernent les pieds (17 femmes) : 4 ont disparu, 13 sont en vie à 5 ans, 8 sont décédés.

La localisation au pied n'a pas un pronostic particulièrement mauvais. Les survies nous paraissent même nombreuses :

. chez la femme : 10 vivantes à 5 ans (58 %), 4 décès, 4 disparues. A la plante, 6 sur 8 sont en vie à 5 ans.

. chez l'homme : 3 vivants sur 7.

4° ORTEILS : nous en avons 6 cas, 3 dans chaque sexe. 4 siègent au niveau du gros orteil, 1 au 2ème, 1 au 5ème. Ils posent les mêmes problèmes que les localisations aux doigts et nous les reverrons ensemble.

b) Membre supérieur

1° BRAS et AVANT-BRAS : c'est une localisation relativement rare : nous en avons observé 19 cas : 9 au bras, 10 à l'avant-Bras et avec une fréquence voisine dans les deux sexes. C'est une localisation qui semble relativement moins grave que les autres. Sur 9 cas de plus de 5 ans, 6 sont en vie, 2 sont morts, 1 a disparu.

2° MAIN : en dehors des doigts, les naevocarcinomes des mains ne sont pas fréquents. Chez 3 femmes et 3 hommes, les mélanomes malins siégeaient tous à la main gauche, tous sauf deux au dos de la main, ce qui indique que les traumatismes habituels ne doivent pas être en cause.
Il est à noter que tous les mélanomes malins de la main sont des lésions acquises ou sont survenues sur un naevus tardif.
Il n'y a pas d'incidence particulière de l'âge (4 à 81 ans).
Sur les 6 cas, il n'y a qu'un seul décès.

c) Panaris mélaniques Les naevocarcinomes des doigts et orteils ou panaris mélaniques sont connus depuis HUTCHINSON (1886). Récemment, GIBSON (1959), DUPERRAT (1960), DAS GUPTA et BRASFIELD (1965) ont étudié le problème en particulier.

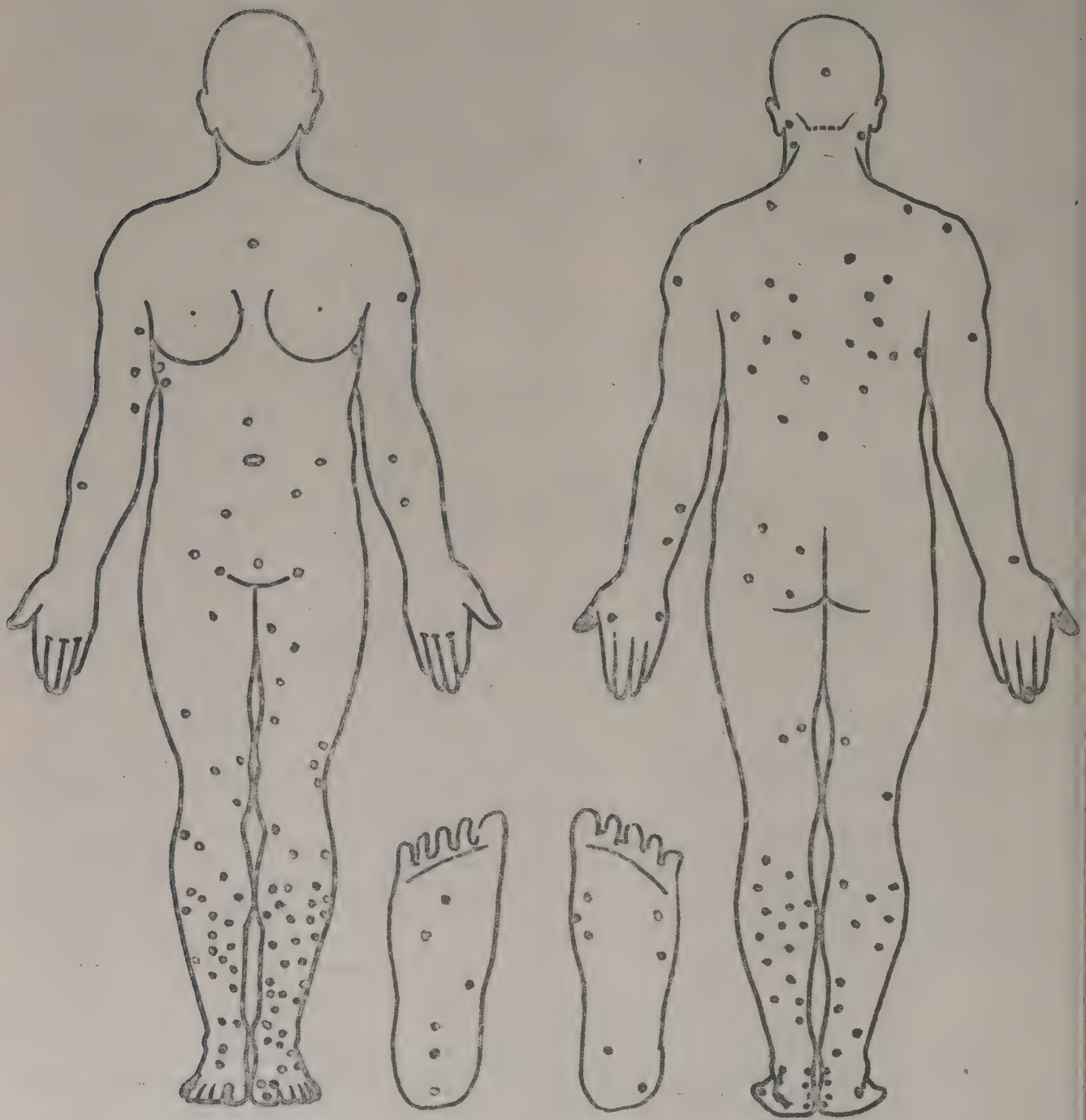
1/ Nous avons retrouvé 17 cas de panaris mélaniques dont 11 à la main chez 10 femmes et 7 hommes. L'âge moyen est 58 ans (57 chez l'homme, 59 chez la femme). Tous les auteurs trouvent une plus grande fréquence au niveau du pouce et du gros orteil. Nous avons en effet retrouvé 7 naevocarcinomes du pouce et 4 du gros orteil. (DAS GUPTA : sur 20 mélanomes de la main : 10 au pouce - sur 14 du pied, 8 au gros orteil).

2/ Dans 3 cas on trouvait un antécédent traumatique net :
. après un coup de hâchoir apparaît un "hématome" sous-unguéal qui persiste et fend l'ongle alors qu'un bourgeon noirâtre apparaît ;
. à la suite d'un écrasement, l'ongle devient noir, puis se fend alors que la phalangette se gonfle ;
. après écrasement de la 3ème phalange, une zone cicatricielle ne guérit pas.

REPARTITION DES NAEVOCARCINOMES

	hommes	femmes	TOTAL	surface corporelle
MEMBRE INFERIEUR				
cuisse	6	16	22 (7 %)	19 %
jambe	12	69	81 (23,5 %)	14 %
pied	13	30	43	
orteils	3	3	6 (14 %)	7 %
	34 (30 %)	118 (49 %)	152 (44,5 %)	40 %
MEMBRE SUPERIEUR				
bras	3	6	9 (2,5 %)	8 %
avant-bras	4	6	10 (3 %)	6 %
main	3	3	6	
doigts	7	10	17 (7 %)	5 %
	17 (15 %)	25 (10 %)	42 (12,5 %)	19 %
TETE ET COU				
face	9	39	48 (14 %)	5 %
cuir chevelu	3	4	7 (2 %)	2 %
cou	8	2	10	
oreille retro-auriculaire	4	4	8 (5 %)	2 %
	24	49	73 (21 %)	9 %
TRONC				
région axillaire	1	3	4	
région inguinale	3	3	6	
abdomen	1	5	6 (8 %)	13 %
thorax antérieur	9	1	10	
ombilic	1	0	1	
thorax postérieur	19	21	40 (12 %)	13 %
lombes - fesses	3	4	7 (2 %)	5 %
organes génitaux	0	0	0	1 %
	37	37	74 (22 %)	32 %

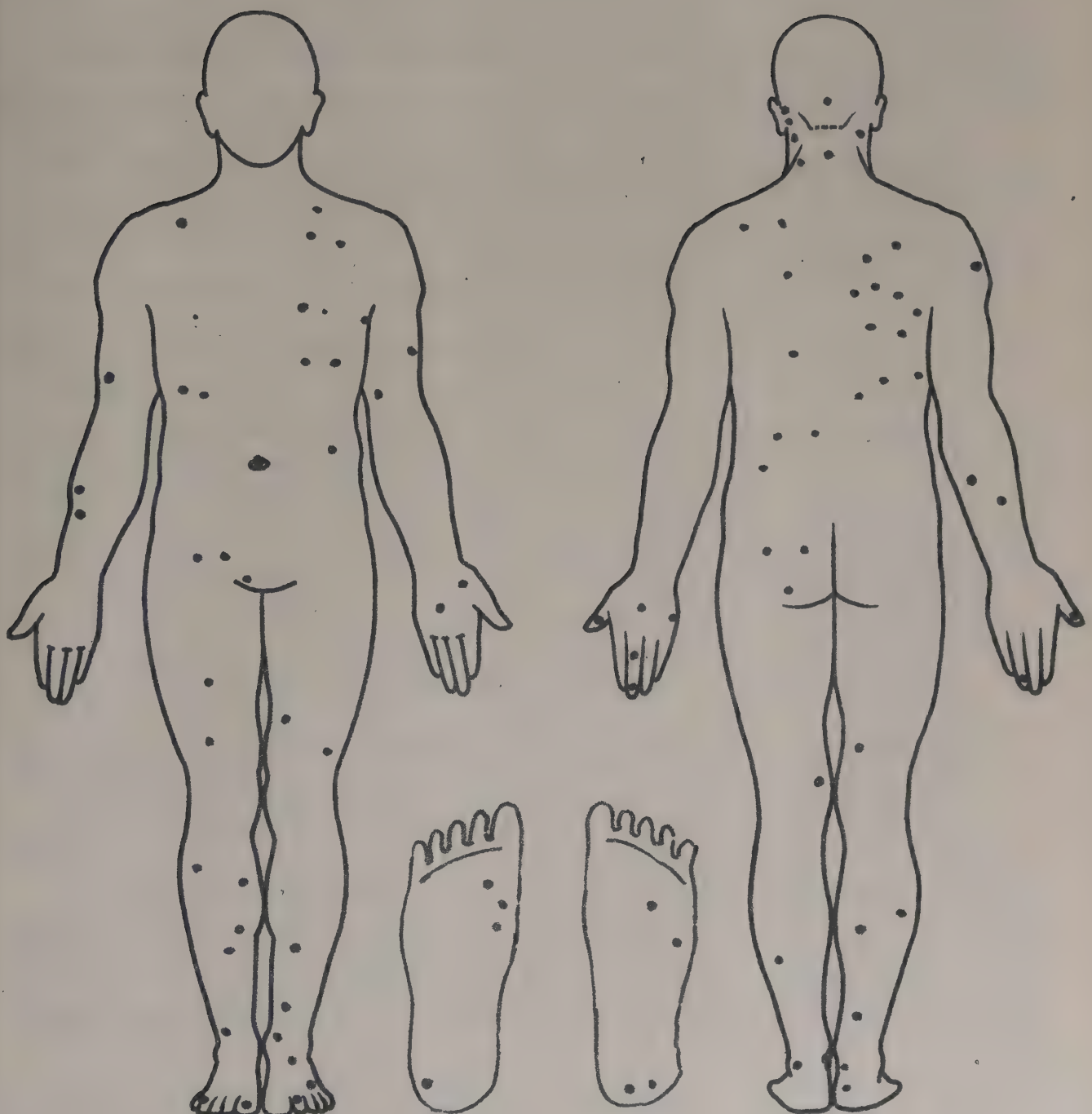
REPARTITION DES NAEVOCARCINOMES



♀

TABLEAU

REPARTITION DES NAEVOCARCINOMES



♂

TABLEAU 11

Dans un cas, une tache mélanique apparue chez une femme enceinte se met à bourgeonner lors d'une 2ème grossesse. Dans les autres cas, le début est difficile à préciser :
- 2 fois seulement, il existait un naevus ancien ;
- 2 fois l'évolution se fit en 2 temps : apparition d'une tache sous-unguéale quiescente une fois 10 ans, une fois un an, puis étalement vers la base de l'ongle et bourgeonnement.

Dans les autres cas, il s'agissait d'une lésion apparue tardivement et évoluant d'un seul tenant de quelques semaines à un an.

3/ Quand le sujet vient consulter, le panaris mélanique se présente sous deux aspects :

. le mélanome sous-unguéal est le plus fréquent(10 cas). C'est une tache violacée ou noire qui siège le plus souvent à la base de l'ongle dans la région matricielle. Vue à travers l'ongle, elle ressemble en tous points à un hématome sous-unguéal ; c'est un problème difficile à résoudre car elle peut être sensible à la pression et surtout sembler succéder à un traumatisme. Quelques signes cliniques doivent rendre cette tache sous-unguéale suspecte :
- la teinte brune persistant sans passage par les colorations successives d'un dépôt hématique,
- l'extension progressive de la tache, qui s'élargit, gagne l'extrémité de l'ongle mais, au contraire de l'hématome persiste dans la région matricielle, pouvant même déborder sur le repli sus-unguéal.

Le mélanome sous-unguéal peut encore se présenter sous deux aspects (DUPERRAT) : . longue trainée longitudinale pigmentée sur un seul ongle,
. fissure unguéale longitudinale noire ou brunâtre, parfois aussi achromique.

Dans tous les cas, le diagnostic est difficile. Il ne faut pas attendre des modifications évolutives de la tache sous-unguéale, mais pratiquer l'ablation totale ou partielle de l'ongle. Elle permet de constater qu'il existe :
- en cas d'hématome, un dépôt sanguin qui s'élimine spontanément,
- en cas de mélanome, une tache noire de la matrice ou même un bourgeonnement.

Signalons que certaines affections atteignant la matrice unguéale peuvent simuler le panaris mélanique sous-unguéal : "grain de café", des radiodermites, tuméfaction noirâtre grossissant vite et soulevant l'ongle, hémangioendothéliome malin, diagnostic seulement histologique, tumeur glomique très douloureuse.

. le mélanome périunguéal (7 cas) est plus facile à reconnaître.
- Il débute par un bourgeon noir (tourniole mélanique) ou achromique.
- Puis rapidement se développe un bourrelet qui s'étend vers l'ongle qu'il décolle, et vers la base de la phalange.
- Achromique, il peut évoquer le diagnostic de panaris ou périonyxis suintante rebelle.

4/ Quand la lésion est volumineuse, elle soulève l'ongle qu'elle fend et peut détruire. Elle forme un volumineux bourgeon rouge violacé. 8 sujets sont venus consulter à ce stade évolué. Nous n'avons trouvé aucun cas

de mélanome de la pulpe. Par contre, nous avons placé dans le cadre des panaris mélaniques un naevocarcinome de la 2ème phalange du 4ème doigt qui a d'ailleurs évolué vers l'ongle, et une lésion de la 1ère phalange du gros orteil.

5/ Du point de vue anatomique, au début, le mélanome sous-unguéal serait un naevus jonctionnel de l'épiderme matriciel apparu tardivement. Tout naevus de la matrice unguéale apparu récemment doit être considéré comme un naevocarcinome en puissance.

Nous avons déjà relaté une observation de simple naevus jonctionnel pourtant traité comme un panaris mélanique et ayant donné 4 ans après une adénopathie axillaire et une métastase pulmonaire. Chez un malade atteint de mélanome sous-unguéal du pouce survint secondairement un naevus évolutif du gros orteil :

GAR. Hussein
. En 1957, tache mélanique sous-unguéale du pouce droit. C'est un panaris mélanique typique. Amputation partielle du pouce.
. En 1958, apparition d'une tache identique sous-unguéale du gros orteil. Biopsie exérèse : naevus évolutif.
Le sujet n'a pu être suivi.

6/ L'évolution des panaris mélaniques ne nous a pas paru d'une particulière gravité.

Dans deux cas où il existait une adénopathie au 1er examen, l'évolution fut rapidement mortelle. Chez un homme porteur d'un naevocarcinome du 4ème doigt, existait une adénopathie épitrochléenne et axillaire. Les ganglions axillaires étaient en fait purement inflammatoires. Le sujet a été revu récemment avec une métastase migratrice située entre les deux relais. Chez 2 femmes, une adénopathie apparut 3 et 4 ans après l'intervention initiale. L'une est morte ; chez l'autre, il existe une métastase pulmonaire récente. Une femme enfin mourut en quelques mois de métastases viscérales multiples.

Sur 17 panaris mélaniques, nous avons donc 4 décès. 2 sujets porteurs de métastases encore vivants. 3 vivants de plus de 3 ans et 8 vivants suivis moins de 3 ans après l'intervention initiale.

GIBSON, sur 38 panaris mélaniques suivis plus de 5 ans, trouve 15 survies, DAS GUPTA 38 %. Tous deux notent la gravité des formes avec adénopathies au premier examen.

d) Tronc

1) Les mélanomes du tronc se répartissent inégalement selon l'âge et le sexe. Nous en avons trouvé 37 chez l'homme, 37 chez la femme ; ils sont donc proportionnellement plus nombreux dans le sexe masculin. Cette prédominance masculine est surtout nette au niveau de la paroi thoracique antérieure, en particulier dans les régions sus et sous-claviculaires.

Les sujets atteints de naevocarcinome du tronc sont jeunes : 46 sur 74 ont moins de 50 ans :

		avant 50 ans	après 50 ans
.face antérieure du tronc	hommes	9	7
	femmes	6	5
.face postérieure du tronc	hommes	11	10
	femmes	20	6

2) Au tronc, et surtout au dos, l'ancienneté du naevus est difficile à faire préciser, mais il semble qu'il s'agisse presque toujours d'un naevus ancien ou congénital. Sur les 60 cas, où nous avons pu préciser l'ancienneté / 4 seulement sont apparus en peau saine / 41 sont survenus sur un naevus ancien. 15 sur un naevus tardif. Signalons la grande fréquence des mélanoses de DUBREUILH dégénérées au niveau de la paroi abdominale antérieure.

3) La répartition des mélanomes malins du tronc est inégale et varie avec le sexe. Nous distinguerons :

- Les naevocarcinomes des racines des membres : 4 dans la région axillaire sont 3 femmes ; 6 dans la région inguinale (ou inguino-scrotale), 3 dans chaque sexe.

  Ces localisations s'accompagnent précocement d'une adénopathie (6 fois sur 10). Dans ce cas, le pronostic est mauvais (5 décès).

- Un naevocarcinome de la paroi abdominale antérieure a été trouvé chez 5 femmes (toujours sur un vaste naevus ancien ou une mélanose de DUBREUILH) et un homme (naevus tardif). Le pronostic, dans cette localisation, semble bon. Nous n'avons noté aucun décès.

- Les mélanomes malins de la paroi thoracique antérieure sont, dans notre série, l'apanage de l'homme. Une seule femme de 65 ans a vu se transformer un naevus apparu tardivement. Elle est en vie 2 ans après l'exérèse de la lésion. 9 hommes jeunes (moyenne d'âge 41 ans) ont été atteints de naevocarcinome pré-thoracique. 4 fois la lésion siégeait dans la région claviculaire : 4 fois les ganglions axillaires, une fois les ganglions cervicaux étaient envahis. 3 fois l'évolution fut rapidement mortelle - le 4ème cas est récent. Des 5 autres sujets atteints de naevocarcinome de la paroi thoracique antérieure, un est en vie 6 ans après l'intervention initiale, 2 autres sont en vie, les 2 autres sont morts.

  La localisation thoracique antérieure est donc particulièrement grave. Les mélanomes de la région claviculaire tuent vite. Leur gravité tient peut-être à leur drainage lymphatique double : axillaire et cervical, à la proximité du canal thoracique (3 des 4 cas de cette localisation siègent à gauche).

- La localisation ombilicale est exceptionnelle. Nous en avons un seul cas, intéressant par son évolution :

DER. René — 61 ans. Chez ce sujet porteur d'un naevus ancien occupant l'ombilic, 5 taches nouvelles apparaissent. Dès le premier examen, il existe des adénopathies inguinales droites. Lors de l'intervention (omphalectomie et curage inguinal droit), une exploration abdominale est pratiquée. Il existe une trainée noirâtre le long du ligament falciforme et une métastase hépatique. Malgré l'exérèse de celle-ci, le sujet est décédé un an après.

- Les naevocarcinomes du dos sont très nombreux dans les deux sexes (19 hommes et 21 femmes). Rares dans la région dorso-lombaire (4 hommes, 4 femmes), ils se répartissent entre les gouttières latéro-rachidiennes et la région scapulaire portérieure.
Les mélanomes scapulaires postérieurs donnent des métastases axillaires dans les ganglions homolatéraux mais aussi parfois centro-latéraux. Les lésions proches de la colonne vertébrale donnent souvent d'emblée une adénopathie croisée.
21 naevocarcinomes dorsaux ont été suivis plus de 5 ans. 2 ont disparu, 8 étaient en vie au bout de 5 ans (l'un d'entre eux est mort deux ans après), 11 étaient morts plus tôt. Le pronostic des mélanomes dorsaux est donc mauvais (30 % de survie à 5 ans).
7 naevocarcinomes de la région lombo-sacrée et fessière ont été observés. Tous siégeaient du côté gauche (4 femmes et 3 hommes). Ce qui nous parait notable dans cette localisation, c'est la fréquence des adénopathies inguinales homolatérales (5 fois) et des métastases cutanées migratrices (3 fois). Il y eut 4 décès.

Nous n'avons observé aucun naevocarcinome des organes génitaux externes. Leur fréquence n'est cependant pas négligeable. Si PETERSEN et BODENHAM n'en ont aucun dans leur statistique, TAILHEFER et PILLERON ont 11 mélanomes de la vulve et du vagin, et 4 de la verge sur 254. Leur pronostic serait mauvais, l'envahissement ganglionnaire et les métastases précoces.

e) Tête et cou — Plusieurs caractères individualisent les naevocarcinomes de la tête et du cou : leur grande fréquence au niveau des joues, surtout chez les femmes, la survenue sur une mélanose de DUBREUILH, leur pronostic plutôt meilleur que celui des autres localisations.

1/ 49 femmes et 24 hommes, donc fréquence identique dans les deux sexes, mais répartition différente :

chez la femme	chez l'homme
. joue et paupière inférieure = 34	. joue et paupière inférieure = 6
. front = 2	. front = 2
. sourcils = 1	
. menton = 1	. menton = 1
. pavillon de l'oreille = 2	. pavillon de l'oreille = 1
. retro-auriculaire = 2	. retro-auriculaire = 3
. cou = 2	. cou = 8
. aile du nez = 1	
. cuir chevelu = 4	. cuir chevelu = 3

2/ Les naevocarcinomes de la tête et du cou surviennent plus souvent sur une lésion d'apparition tardive (45 cas), comme la mélanose de DUBREUILH (12), que sur un naevus congénital ou ancien (26). Ils sont plus fréquents chez les sujets âgés (54 sujets sur 74 ont plus de 50 ans, dont 36 femmes sur 49 - 1/3 des femmes ont plus de 70 ans).

3/ Selon le siège on peut distinguer :
- les naevocarcinomes de la face, de loin les plus fréquents. Ils siègent

surtout sur les joues, la paupière inférieure, le front. Un seul mélanome atteignait le nez.
Du point de vue évolutif, les récidives sont relativement fréquentes (9 cas), les adénopathies rares (5 cas). Dans 2 cas seulement, l'apparition de métastases cutanées précéda le décès.
A 5 ans : 5 femmes sur 12, 2 hommes sur 6 sont vivants. Il faut tenir compte du fait qu'il s'agit de sujets âgés.

- les mélanomes du cuir chevelu ; CONLEY pense que c'est une "mauvaise" localisation. Sur 58 cas suivis plus de 5 ans, il y a 38 % de survie. Nous avons retrouvé 7 mélanomes du cuir chevelu ; 2 étaient achromiques, 2 sur 5 survivent à 5 ans.

- les naevocarcinomes du cou : 8 sur 10 sont survenus chez des hommes. Les 3 qui siégeaient au niveau de la région occipitale s'accompagnaient d'adénopathies locales. Sur 8 cas : 4 survivent à 5 ans, 3 d'entre eux devaient mourir ultérieurement ; une femme, au bout de 14 ans (après récidives et métastases sous-cutanées), 2 hommes (8 et 7 ans) après récidive et métastases multiples.

- les mélanomes de l'oreille externe sont rares. GUERRIER et ORIOL en ont retrouvé 127 cas dans la littérature mondiale. Nous en avons 3 cas : 2 de la conque, un du lobule. 2 fois la lésion était apparue tardivement et avait été traumatisée. Des 3 : 2 sont morts, le 3ème est un cas récent Signalons que l'adénopathie satellite est parotidienne. On peut rapprocher des naevocarcinomes du pavillon de l'oreille, les mélanomes retro-auriculaires. Ils ne se signalent que par leur tendance aux récidives locales (3 sur 5).

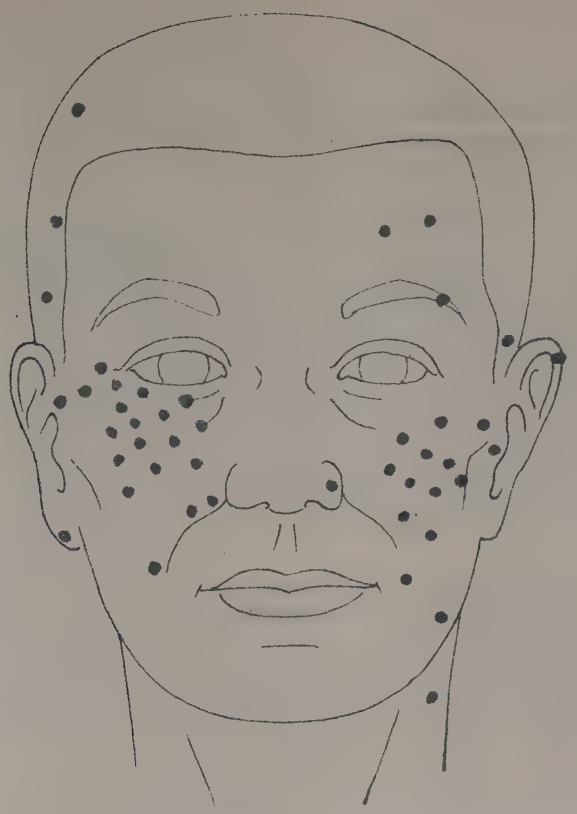
f) Autres localisations - Les naevocarcinomes peuvent siéger en dehors de la peau. Nous n'en avons pas observé et nous ne ferons que citer les principales localisations.

1) Toutes les muqueuses peuvent être atteintes : génitales, ano-rectale, conjonctivales. GUERRIER et ORIOL ont rassemblé plus de 600 cas dans la sphère O.R.L., surtout au niveau des fosses nasales, de la cavité buccale et de l'oesophage.

2) La localisation choroïdienne fréquente est discutée, car il s'agissait en réalité de "sarcome pigmenté, l'urée étant d'origine méso-dermique" (R.DEGOS). Seules les tumeurs ayant un point de départ central près de la macula se révèlent précocement par une baisse de l'acuité visuelle. Au fond d'oeil, on trouve une tache pigmentée soulevant les vaisseaux rétiniens. Ultérieurement se produit un décollement de la rétine. Le pronostic est relativement favorable en l'absence de métastase.

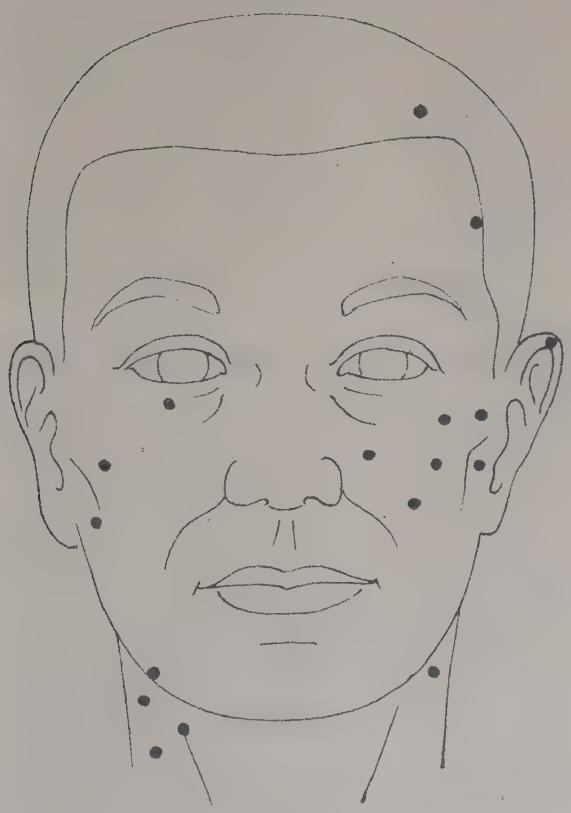
3) L'atteinte mélanique du système nerveux prédomine au niveau des méninges. Tout peut se limiter en une teinte mélanique de celles-ci, mais il peut exister des tumeurs bénignes ou malignes qui peuvent atteindre le cerveau et le cervelet. Dans ces cas, il existe presque toujours de nombreux naevi pigmentaires cutanés (mélanomes neuro-cutanés).

4) D'autres localisations viscérales primitives sont possibles (ovaire, tube digestif), mais sont exceptionnelles.



♀

naevocarcinomes
de la tête
et du cou



♂

TABLEAU 12

2 . LES NAEVOCARCINOMES DE L'ENFANT

On considère, depuis l'individualisation du mélanome juvénile par S. SPITZ en 1948, que les naevocarcinomes de l'enfant sont exceptionnels, qu'ils surviennent surtout à la naissance ou avant la puberté, et que dans l'ensemble, leur pronostic est bon. 7 observations de mélanomes malins de l'enfant ne nous permettent pas de confirmer ces notions :

a) Le naevocarcinome n'est pas rarissime avant 15 ans (2 %). Il se voit dans les deux sexes, mais le plus souvent chez la fille (5 contre 2). Les cas que nous avons observés avaient : 4, 6, 8, 8, 9, 10, 13 ans. 3 siégeaient à la cuisse, 2 à la main, 1 à la cheville, 1 dans la région axillaire. Tous étaient apparus sur une lésion ancienne ou congénitale.

b) Quelques cas isolés ont été décrits chez le nouveau-né : mélanome métastatique transplacentaire du nouveau-né. Il s'agit de transmission par voie placentaire de métastases d'une mère atteinte de naevocarcinome à son enfant. WEBER, GOTTRON, DARGEON, HOLLAND, BRODSKY en ont rapporté des cas authentiques. DUVERNE et collaborateurs ont présenté une observation de nourrisson, né porteur d'un mélanome malin oculaire et truffé de métastases. La mère était indemne. Nous n'avons rencontré aucun cas identique.
Au contraire, au cours de 2 cas de dissémination lors d'une grossesse, la mère était indemne.

LEB. Yvonne — Modifications d'un naevus de la jambe au cours d'une grossesse. Exérèse et greffe. Curage inguinal. Naissance d'un enfant normal. Un an après, nouvelle grossesse ; au 6ème mois de celle-ci : récidive et métastases multiples pulmonaire et sous-cutanées. Une césarienne au 7ème mois permet de constater qu'il existe une dissémination abdominale et péritonéale. L'enfant est normal. La mère meurt quelques jours après.

MER. Stanislawa — Récidive d'un naevocarcinome précédemment opéré. Décès au 4ème mois d'une grossesse. L'autopsie montre qu'il existe une dissémination à tous les organes abdomino-pelviens, y compris l'utérus. Par contre, placenta et foetus sont indemnes.

c) Chez 3 petits enfants un grand naevus congénital ou ancien, pileux, se couvrit de bourgeons et commença à s'étendre. 2 fois (l'un siégeant dans la région dorso-lombaire, l'autre sur le dos du pied), l'histologie ne put affirmer la malignité. Nous ne les avons pas retenus. Le 3ème est celui d'une fille de 4 ans (malade du Docteur BOLGERT).

LER. Nadège — Lésion du dos de la main droite apparue 13 mois plus tôt, faite de nodules coalescents au nombre de 7, dont la surface mesure 2 cm sur 1. 3 semaines plus tôt sont apparus 5 petits nodules isolés, de volume voisin de celui d'une verrue plane entre la lésion et le bord cubital. Tous les éléments sont de coloration rose vif.
Biopsie : prolifération massive de cellules naeviques, arrondies ou polygonales, à gros noyaux vésiculeux, renfermant une chromatine en poussière, et un nucléole. Thèques variables. Les cellules naeviques prolifèrent en

nodules. Présence de mélanine.
Conclusion : naevocarcinome véritable d'évolution lente, mais de malignité incontestable.
Cette enfant, qui a subi une exérèse et une greffe, n'a pu être suivie.

d) Les six autres naevocarcinomes de l'enfant que nous avons rencontrés sont typiques et ont tous été distingués d'un mélanome de SPITZ.

CHAU. Brigitte (9 ans). naevus achromique congénital de la cuisse, traité par exérèse limitée après bourgeonnement, en avril 1963. Histologie : naevocarcinome très actif en voie de propagation par voie vasculaire. Exérèse large, greffe, curage inguinal (pas d'envahissement). 2 ans et demi plus tard, rien à signaler.

BAR. Laurent (8 ans). Naevus tubéreux ancien du dos de la main gauche, modifié récemment.
Histologie : naevus en voie de transformation. Exérèse, greffe, en 1959. En 1965, apparition d'un nodule sous-cutané du bras. Les parents refusent l'intervention.

LAC. Daniel (6 ans). Grain de beauté congénital très noir de la cheville. Augmentation progressive de taille de 3 à 5 ans, puis bourgeonnement donnant une tumeur de 15 mm sur 15, érodée et suintante. Exérèse, greffe, en février 1962. Apparition, dans le mois suivant, d'une adénopathie inguinale. Evolution mortelle en 3 ans après récidive ganglionnaire inguinale, métastases ganglionnaires multiples, métastases pulmonaires.
Histologie : naevocarcinome à cellules arrondies ou fusiformes, prolifération atteignant l'hypoderme.

MONT. Sylviane (10 ans). En 1959 : bourgeonnement d'un naevus ancien de la cuisse. Exérèse et greffe. Un mois après, apparition d'une métastase ganglionnaire inguinale (curage). Trois mois plus tard, métastases pulmonaires. Décès.
Histologie : naevocarcinome ulcérant l'épiderme et s'étendant jusqu'au derme profond.

MORL. Elisabeth (8 ans). Naevus évolutif de la cuisse. Un ganglion inguinal palpable. Exérèse et greffe, curage ganglionnaire, en 1958.
Histologie : naevus évolutif ? naevocarcinome au début ? Pas d'envahissement ganglionnaire. Cette petite fille n'a pas été revue.

REMY. Coline Nodule de l'aisselle électrocoagulé en 1959, récidivant en 1960. Intervention monobloc enlevant les ganglions axillaires en même temps que la lésion.
Histologie : mélanoblastome en pleine activité - ganglions non envahis. Cette jeune fille de 13 ans n'a pu être revue.

e) L'évolution des mélanomes de l'enfant est difficile à schématiser en raison du petit nombre de cas. Lorsqu'il existe des signes de malignité évidente, le pronostic semble mauvais.

3 . LES MELANOMES MALINS DU VIEILLARD

Ils sont fréquents (44 sur 341 après 70 ans). Ils n'ont guère de caractéristiques en dehors de leur plus grande fréquence à la face (surtout chez la femme), leur survenue possible sur une mélanose de DUBREUILH, leur relative bénignité.

4 . NAEVOCARCINOME ET GROSSESSE

Chez 19 femmes, nous avons noté la coïncidence d'un naevocarcinome et d'une grossesse. L'influence de la grossesse a été étudiée par de nombreux auteurs. Leurs conclusions sont souvent diamètralement opposées. PACK et SCHARNAGEL pensent que les mélanomes malins sont plus fréquents chez la femme enceinte, MARCUS que l'évolution est plus rapide, les métastases lymphatiques plus nombreuses. SHOCKET et FORTNER, puis GEORGE, FORTNER et ... PACK (9 ans après son premier article) étudiant 115 cas, estiment que le pronostic n'est pas aggravé mais les adénopathies plus fréquentes.

a) Parmi les 19 jeunes femmes enceintes porteuses d'un mélanome, 2 avaient moins de 20 ans, 10 de 20 à 30. 10 fois le naevocarcinome survient lors d'une première grossesse, 4 fois à la 2ème, 2 fois à la 3ème, 1 fois à la 4ème, 1 fois à la 6ème (un cas non précisé). Une seule femme eut une grossesse ultérieure. Au cours de celle-ci une nouvelle poussée évolutive entraina la mort.

b) La date d'apparition des signes de malignité est intéressante à considérer :
- 3 fois, le naevocarcinome apparut à l'extrême début de la grossesse. Dans un cas même, les modifications apparurent avant le retard de règles.
- 3 fois avant la fin du 2ème mois
- 1 fois au 4ème mois
- 7 fois vers le 6ème/7ème mois
- 2 fois après l'accouchement
- (3 fois à une date indéterminée).

Les deux premiers mois de la grossesse et le 6ème/7ème sont donc les plus "dangereux".
Chez 5 multipares, le naevus avait déjà subi une poussée évolutive lors d'une précédente grossesse.

c) Le siège du naevocarcinome était le suivant :

. jambe = 10	tête et cou = 3
. dos et région scapulaire postérieure = 4	région lombo-sacrée = 1
	gros orteil = 1

d) 16 fois sur 19, il s'agissait d'un naevus congénital ou ancien, dans 3 cas d'un naevus tardif mais précédant la grossesse. Nous n'avons noté aucun naevocarcinome apparaissant en peau saine.

e) Il est difficile de juger globalement l'évolution des naevocarcinomes au cours de la grossesse. GEORGE, FORTNER et PACK trouvent 77 % de survie à 5 ans en l'absence d'envahissement ganglionnaire. 20 % dans le cas contraire (contre 61 et 42 % dans un groupe témoin).

Si on détaille les observations, la réalité est différente : 7 femmes sur 19 sont mortes :

JEA. Solange — Naevus pileux de la jambe. Augmentation de taille, puis apparition d'un bourgeon en 1957 : la malade est enceinte. A l'occasion d'une fausse couche le bourgeon s'accroît et s'ulcère. Exérèse et greffe. 8 mois après, curage inguinal de nécessité. Récidive ganglionnaire iliaque lors d'une nouvelle grossesse : curage et césarienne. Un an après : décès par métastases multiples.

LEB. Yvonne — Transformation d'un naevus de la jambe lors d'une 6ème grossesse (1951). Adénopathies inguinales. Exérèse et curage. Un an après, nouvelle grossesse : au 6ème mois, dissémination sous-cutanées et métastases hépatiques. Césarienne. Décès 2 mois après.

MAL.Marie-Françoise. En 1963, au 7ème mois d'une grossesse, augmentation rapide de taille d'un naevus achromique du cuir chevelu. Exérèse incomplète par l'accoucheur. Récidive et métastases hépatiques dans les semaines qui suivent. Décès.

MER.Stanislawa — Naevocarcinome de la jambe opéré en 1958. En 1961, à l'occasion d'une grossesse : récidive et généralisation. Décès au 4ème mois.

OUT. Lydie — Naevocarcinome du dos opéré en juin 1960. Au début d'une grossesse en décembre 1960 : récidive, métastases ganglionnaires et cérébrales.

PAL.Raymonde — Mélanome malin apparu au cours d'une grossesse en 1942, enlevé et ayant récidivé au cours d'une nouvelle grossesse 7 ans après. En 1955 : métastases sous-cutanées et décès quelques mois après.

PAU.Yolande — Naevus congénital du gros orteil ayant augmenté de volume lors d'une grossesse en 1964, se mettant à bourgeonner au cours d'une 2ème grossesse en 1965. Malgré l'amputation du gros orteil, un curage inguino-crural, une ovariectomie : décès rapide par généralisation.

Deux femmes ont disparu.

LAV. Simone — Naevus de la jambe modifié et traumatisé lors d'une grossesse. Exérèse et greffe. Un an après pas de récidive.

JEA.Marie-Madeleine. Modification d'un naevus ancien lors d'une 2ème grossesse. Un an après : nouvelle grossesse ; le naevus bourgeonne. Biopsie exérèse : c'est un mélanome malin.

Les dix autres sont vivantes. Pour 3 d'entre elles, le pronostic doit être réservé :

OBE. Eliane — Naevocarcinome du dos développé au début d'une 3ème grossesse en 1965. Adénopathie axillaire. Récidive

locale et ganglionnaire centro-latérale quelques mois après exérèse.

KEL. Renée — Modification d'un naevus lors d'une première grossesse (1963). Lors d'une 2ème grossesse, 1964 : naevocarcinome. Exérèse un an après : adénopathie axillaire et nodule sous-cutané.

MAN. Paule — En 1961 : transformation d'un naevus au début d'une 1ère grossesse. Exérèse, greffe. Interruption de grossesse au 3ème mois. 3 ans après : métastases ganglionnaires inguinales. Va bien deux ans après le curage.

Deux survivent plus de 5 ans après l'intervention initiale :

POR. Lina — Naevocarcinome de la région lombaire lors d'une 1ère grossesse en 1948. Métastases locales et ganglionnaires inguinales en 1958, lors de la ménopause. 7 ans après, aucun signe de récidive.

PEY. Geneviève — Mélanome malin de la région scapulaire postérieure coïncidant avec une grossesse en 1960. Exérèse ; fausse couche. Récidive 6 mois après : métastase axillaire gauche puis droite un an après. 4 ans après la dernière intervention, elle va bien.

Une femme fit une récidive après l'accouchement :

LAM. Anne-Marie — Mélanome retro-auriculaire enlevé alors que la jeune femme est enceinte de 7 mois (1964). Récidive sous la greffe après l'accouchement : radio-thérapie : disparition des lésions.

Les quatre autres n'ont pas présenté de récidive après exérèse de la lésion initiale mais le recul est insuffisant (moins de 3 ans).

On peut donc affirmer que dans l'ensemble la grossesse aggrave le pronostic des mélanomes malins (7 décès, 9 femmes ayant eu une métastase ganglionnaire, 10 une métastase viscérale, 2 une récidive).

Néanmoins, chez plusieurs jeunes femmes atteintes de naevocarcinome alors qu'elles n'étaient pas enceintes, une ou plusieurs grossesses survinrent par la suite sans incident.

Enfin, des cas de régression spontanée ont été signalés après l'accouchement. ALLEN (1955) rapporte le cas d'une femme de 38 ans, opérée en 1943 d'un naevocarcinome de l'avant-bras. Métastases sous-cutanées au 7ème mois d'une grossesse en 1944. Après accouchement d'un enfant normal, nouvelle dissémination sous-cutanée. Abstention thérapeutique. Tous les nodules disparaissent. La femme a été revue 10 ans après en bonne santé.

STEWART (1955) publie une observation de récidive ganglionnaire d'un mélanome de la jambe chez une femme enceinte. Curage inguinal. Nouvelle grossesse et apparition d'une adénopathie inguinale contro-latérale. Régression après l'accouchement.

f) En conclusion, l'étalement d'un naevus au cours d'une grossesse est un signe d'alarme. Il faut en faire l'exérèse. Une transformation maligne risque en effet de se produire lors d'une grossesse ultérieure.

Quand la transformation coïncide avec la grossesse, l'évolution est souvent grave. Une nouvelle grossesse doit être déconseillée, celle-ci pourrait être à l'origine d'une récidive ou d'une métastase.

Par contre, quand un naevocarcinome a été enlevé chez une femme jeune non enceinte, il ne semble pas que le risque de récidive soit plus grand en cas de grossesse.

VI . T R A I T E M E N T

Les méthodes de traitement sont moins discutées que les indications thérapeutiques. L'abstention pure et simple a pu être conseillée à une époque où le pronostic de l'affection paraissait désespéré. En 1922, BLOODGOOD ne rapportait qu'une seule guérison sur 200 cas opérés. Jusqu'en 1927, un seul traitement était considéré en France comme efficace : les séances répétées d'électrolyse négative, méthode qui eut certainement à son actif des succès car elle continua à être employée jusqu'en 1947. RAVAUT et FERRAND en 1927 conseillent l'électrocoagulation large de la tumeur, ce qui leur vaut les critiques de MILIAN et DARIER. Néanmoins, cette thérapeutique fait ses preuves et sert de base de traitement aux auteurs français. Ceux-ci sont pour la plupart hostiles à la radiothérapie considérée comme inefficace et qui est pourtant le traitement de choix des auteurs allemands et suisses (CHAOUL 1936 - MIESCHER - DELACRETAZ). PACK et les chirurgiens anglo-saxons conseillent l'ablation chirurgicale très large et si possible l'exérèse en continuité de la tumeur, de ses efférents lyphatiques et du relai ganglionnaire sus-jacent : interventions "monobloc", amputations larges et désarticulations.

En 1958, CREECH introduit dans le traitement des naevocarcinomes les perfusions régionales de substances antimitotiques, soit seules, soit associées à la chirurgie. Enfin, depuis quelques mois, des essais thérapeutiques d'un type complètement nouveau (utilisation de l'énergie Laser-greffe croisée de tumeurs) permettent de nouveaux espoirs.

1 . LES METHODES THERAPEUTIQUES

a) Traitement de la tumeur primitive

1/ L'électrocoagulation

Technique : "L'électrocoagulation large est réalisé par un appareil éclateur à grande puissance, en bipolaire, sous une intensité de 600 à 700 milliampères, par une série d'électropunctures circulaires et concentriques (encorbellement) dont la première marque les limites de la coagulation à plusieurs centimètres de la tumeur elle-même. La coagulation est d'autant plus importante que la tumeur est plus étendue (10 cm pour 1 cm de diamètre). En profondeur, la coagulation atteint l'aponévrose ou le plan osseux sous-jacent. En fin d'intervention, toute la tumeur et la peau avoisinante sont carbonisées. L'escharre tombe au bout de 15 jours et la cicatrisation demande 3 à 10 semaines".

Cette technique est encore souvent employée en France (DEGOS, LACOUR et coll.). Elle est complètement inconnue aux Etats-Unis. Les défenseurs de cette méthode estiment qu'elle évite au maximum les dangers de dissémination par la coagulation et de tous les vaisseaux sanguins et lymphatiques. Récemment, STRAUSS, APPEL, SAPHIR, après avoir créé chez le lapin une tumeur maligne (tumeur de BROWN-PIERCE), l'enlèvent par électrocoagulation

et inoculent le coagulum à d'autres lapins qui deviennent résistants à l'inoculation de cette tumeur. Ils remarquent que le sérum de lapin auquel on a injecté le coagulum inhibe la croissance des cultures de tissu de la tumeur.

Cependant, le risque de dissémination semble limité après une intervention large, même sans coagulation. D'autre part, il n'est pas certain que la réaction immunitaire observée par STRAUSS et coll. soit spécifique de l'électrocoagulation. Enfin, celle-ci comporte un inconvénient non négligeable. Les délais de cicatrisation sont très longs et la cicatrice qui en résulte n'est pas toujours d'excellente qualité, quoique de taille inférieure à la coagulation initiale.

2/ L'exérèse chirurgicale au bistouri ordinaire a été très longtemps considérée en France comme inacceptable, en raison des risques de dissémination. En fait, la plupart des auteurs anglo-saxons (PACK - DAS GUPTA - MAC NEER - FORTNER - PETERSEN et BODENHAM - SANDEMAN) l'emploient sans inconvénient car ils respectent des règles strictes (PETERSEN).

- tumeur très limitée strictement intra-épidermique : excision à un cm de la tumeur ;
- tache pigmentée de moins d'un cm n'envahissant pas le derme : excision excentrique de la peau, du tissu cellulaire sous-cutané, de l'aponévrose sous-jacente selon une ellipse dont le bord est situé à 7 cm de la tumeur du côté du relai ganglionnaire le plus proche, à 5 cm du côté opposé, à 6 cm latéralement ;
- en cas de tumeur plus volumineuse : excision plus large encore (15 - 6 - 8 cm) et si les ganglions sont proches : exérèse "monobloc".

La réparation de la perte de substance est assurée par une greffe mince plutôt que par une autoplastie.

3/ Méthode combinée La meilleure méthode nous semble celle qui associe l'électrocoagulation coupante et la chirurgie.

Technique : . en cas de petite lésion (moins d'un cm), de diagnostic incertain, bippsie exérèse au bistouri électrique en passant dans les trois dimensions à un cm de la lésion ;

. en cas de lésion de diagnostic certain ou après confirmation histologique dans le cas précédent :

- on trace à l'encre autour de la tumeur les limites de l'exérèse : une première ellipse dont le bord passe du côté du relai ganglionnaire à 4 travers de doigt (6 à 8 cm) du bord de la tumeur, des autres côtés à 3 travers de doigt (4 à 5 cm) ; une deuxième ellipse concentrique mais à un centimètre plus périphérique.
- on pratique l'exérèse au bistouri électrique, selon le premier tracé, en commençant toujours par le côté du relai ganglionnaire, en sectionnant la peau et la graisse sous-cutanée jusqu'à l'aponévrose. Puis on continue l'incision au pourtour et on termine en enlevant la partie centrale de la zone d'excision.
- l'exérèse de l'aponévrose superficielle est préconisée par presque tous les auteurs. OLSEN a étudié dans 112 cas la fréquence des récidives locales et ganglionnaires. Elles atteignent 45 % en cas d'exérèse aponévrotique

8 à 14 % seulement dans le cas contraire. Il donne à cela deux raisons : l'aponévrose forme une barrière aux lymphatiques ; après aponévrectomie, la greffe adhère au muscle dont les mouvements peuvent mobiliser des cellules néoplasiques. L'exérèse de l'aponévrose ne semble utile qu'en cas de tumeur volumineuse envahissant le tissu cellulaire sous-cutané. Par contre, il est important d'enlever toute la graisse. L'hémostase est faite au bistouri électrique sauf les vaisseaux importants qui sont liés.

- on fait ensuite, au bistouri ordinaire, l'exérèse d'une collerette de peau et de tissu sous-cutané selon la 2ème ellipse, tracée en début d'intervention. Cette recoupe élargit l'exérèse, favorise la prise d'une greffe cutanée. On s'efforcera d'enlever toutes les lésions cutanées de voisinage, même celles qui paraissent très banales. Un examen histologique vérifiera toujours l'absence d'extension au niveau de la recoupe.
- on termine l'intervention :

  . soit en plaçant un pansement gras ; dans ce cas, la recoupe au bistouri ordinaire n'est pas nécessaire ;
  . soit en recouvrant la surface cruentée d'une greffe de peau mince de 3/10 de mm d'épaisseur. Cette greffe ne devra pas être prélevée sur le même membre que la tumeur car, nous l'avons vu, des métastases cutanées à son niveau sont possibles. Elle sera suturée soigneusement et recouverte d'un bourdonnet. PACK pense que la greffe doit être prélevée en début d'intervention ou par un autre opérateur et cela pour éviter les risques de dissémination.

  Lorsque la greffe n'a pas été placée dans le premier temps opératoire, une deuxième intervention sera nécessaire, en général au bout de 15 jours à 3 semaines. Outre son aspect bien plus esthétique que celui d'une cicatrice d'électrocoagulation, la greffe permet de contrôler l'apparition d'une récidive (par transparence). Dans ce cas, son exérèse ne présente pas de difficulté.

4/ Les exérèses élargies — PACK estime que l'intervention n'est satisfaisante du point de vue cancérologique que si elle associe à l'exérèse de la tumeur celles de ses efférents lymphatiques et du relai ganglionnaire sus-jacent. Lorsque le naevocarcinome siège près d'un relai ganglionnaire, il préconise donc une intervention "monobloc" enlevant en continuité la tumeur, la peau, la graisse, l'aponévrose, les lymphatiques.

Ces interventions sont faciles à réaliser à la racine des membres :

. extrémité supérieure de la cuisse, région hypogastrique ou pubienne, organes génitaux. On enlève la tumeur avec les ganglions inguinaux ;
. extrémité supérieure du bras, de la région thoracique antérieure ou postérieure, aisselle où l'exérèse est faite en continuité avec le curage axillaire ;
. face, région occipitale, cou, région claviculaire, où tumeur et ganglions cervicaux peuvent être enlevés en "bloc".

Lorsque le naevocarcinome siège à distance du groupe lymphatique tributaire, PACK estime qu'il existe des chances de récidive entre la tumeur et les ganglions. Il préconise donc en cas de lésion distale des membres, ne pouvant être enlevée en continuité avec les lymphatiques, une désarticulation du membre avec curage des chaines ganglionnaires situées à sa racine ;(pour le membre inférieur une désarticulation de la hanche avec curage iliaque,

pour le membre supérieur un curage cervical associé à une désarticulation interscapulothoracique). Il ne semble pas que les résultats obtenus (5 survies à 5 ans sur 16 cas pour PACK justifient des interventions aussi mutilantes.

5/ La radiothérapie — Les rayons X ne sont pas efficaces aux doses habituellement employées pour les autres cancers cutanés. D'autre part, la radiosensibilité est très variable d'une tumeur à une autre ou même d'une zone à l'autre d'une même tumeur.

La radiothérapie profonde entraînant des lésions des tissus sains ne peut être employée. La radiothérapie de contact (CHAOUL) ou les irradiations au moyen d'appareil à rayonnement mou (à fenêtre de béryllium) sont habituellement utilisées. Les doses sont très importantes : 8 000 à 12 000 r par séance de 200 à 700 r avec une dose initiale de 1 000 r. MIESCHER préconise l'administration d'une dose de 4 000 r précédant de quelques heures la cure chirurgicale de la tumeur. GIBERT a essayé de sensibiliser celle-ci à la radiothérapie, par des injections intraveineuses de Colchicine. BACLESSE utilise des injections intra-tumorales d'éosinate de caesium une demi-heure avant l'irradiation. Cette injection est répétée plusieurs fois. La substance est éliminée par les urines et n'entraîne aucune toxicité d'ordre général, mais l'injection est très douloureuse. BACLESSE conseille la radiothérapie dans les localisations de la face et des paupières. Mais cette méthode présente deux inconvénients : elle ne permet pas de faire le diagnostic histologique de la tumeur ; elle n'agit pas sur les adénopathies.

6/ La curiethérapie — Elle est encore plus rarement utilisée (TAPPEINER) au moyen d'une bombe au radium ou de plaques. Les radio-isotopes (P 32) ont été employés avec succès momentané dans quelques cas de métastases cutanées.

7/ La chimiothérapie — Depuis CREECH, RYAN, KREMENTZ, la chimiothérapie locale a pris une place importante dans le traitement des naevocarcinomes. Deux méthodes sont possibles :

- les perfusions extra-corporelles après isolement de la région tumorale et utilisation d'une pompe artérielle (en particulier aux membres).
- infusion intra-artérielle goutte à goutte par simple gravité, un simple catheter étant mis en place par une collatérale dans l'artère nourricière de la tumeur (par exemple : temporale superficielle ou thyroïdienne supérieure pour la carotide externe. On repère le territoire intéressé par injection de colorant vital).

Deux antimétabolites sont surtout utilisés : le méthotrexate (60 mg par 24 h.), le 5 flourouracile (500 à 1 000 mg par 24 h.). Les perfusions ou les infusions d'antimitotiques peuvent être employées isolément ou en association avec une exérèse chirurgicale, méthode préconisée par STEHLIN et CLARK.

Aucun malade de cette série n'a été traité par chimiothérapie locale. Quant à la chimiothérapie par voie générale (Endoxan), son efficacité ne peut être jugée car elle n'a jamais été prescrite en cas de lésion isolée.

8/ Cas particuliers

FACE : l'étendue de l'exérèse est nécessairement plus limitée. La moindre gravité des naevocarcinomes à ce niveau, le fait qu'il s'agit souvent de sujets âgés dont la vie peut être mise en jeu par une opération mutilante, la rareté des adénopathies rendent plus justifiée cette attitude. Les autoplasties locales sont préférables aux greffes du point de vue esthétique, mais il faut savoir qu'une récidive sous un lambeau ou à sa périphérie est très difficilement extirpable.

DOIGTS et ORTEILS : DUPERRAT estime que le seul traitement efficace est la désarticulation métacarpo ou métatarsophalangienne, DAS GUPTA et BRASFIELD n'ont observé aucune survie de plus de 5 ans après amputation au niveau des phalanges, mais seulement en cas de désarticulation métatarso ou carpophalangienne. En cas de récidive locale ou de métastase ganglionnaire, ils n'hésitent pas à préconiser une désarticulation inter-scapulo-thoracique ou une hémi-pelvectomie.

Cette attitude nous semble excessive. Mais en cas d'amputation au niveau des phalanges, il est nécessaire de faire passer les limites de l'excision à distance des lésions (2 travers de doigt ou 3 cm), et examiner attentivement la peau à la recherche de métastases cutanées locales, parfois très petites et qui, laissées en place, seraient inévitablement à l'origine des récidives et métastases.

TRONC : si la lésion siège près de la ligne médiane, il faut considérer que les deux relais ganglionnaires sont tributaires et agrandir l'excision en conséquence.

9/ Anesthésie L'anesthésie locale est déconseillée en raison du risque de dissémination, néanmoins on peut l'employer avant l'exérèse, biopsie d'une très petite lésion de diagnostic incertain, en infiltrant à distance. Dans tous les autres cas, on utilisera l'anesthésie générale.

b) Traitement des adénopathies

C'est le traitement des adénopathies qui suscite le plus de discussions. Plusieurs attitudes sont possibles.

1) Il existe une adénopathie perceptible cliniquement ou une image d'envahissement ganglionnaire à la lymphographie.

L'abstention n'est guère préconisée sauf en cas de lésion très évoluée avec métastase, de métastase ganglionnaire inextirpable, ou chez un sujet très âgé. L'évolution peut être lente ; des régressions spontanées exceptionnelles mais possibles.

La radiothérapie a pu être essayée dans ces cas. Elle est en général inefficace. Pourtant, GRIGORESCO et LONGHIN ont pu obtenir 20 % de survie à 3 ans en employant des doses supérieures à 3 000 r. BACLESSE a pu faire disparaître des adénopathies cervicales multiples chez 2 sujets, avec une dose de 5 000 à 5 500 r sur chacun des champs ganglionnaires. Il a obtenu ainsi une survie de 4 ans, une de 7 ans.

Le curage ganglionnaire est considéré comme indispensable par la totalité

des auteurs.
Technique : sans entrer dans les détails de la technique du curage ganglionnaire, certains points doivent être précisés.
L'incision doit prévenir la formation de brides et surtout de sphacèles cutanés, à l'origine d'oedème post-opératoire.
En cas de curage cervical, l'incision en "Y" présente 2 branches, l'une arciforme, verticale sur le relief du sternocléidomastoïdien, l'autre horizontale sous-maxillaire.
L'incision axillaire se fait dans un pli.
C'est en cas de curage ganglionnaire inguinal que le risque de sphacèle cutané est le plus grand. L'incision cutanée dessine un S italique commençant sous l'épine iliaque antérieure et supérieure, s'incurve vers l'épine du publis, passe à 2 cm en dehors de celle-ci et descend verticalement à la cuisse. On peut enlever de part et d'autre de l'incision un fuseau cutanéo-graisseux de 2 à 5 cm de large au total, et on évite de trop décoller les lèvres cutanées de part et d'autre. La fermeture cutanée sera facile si on place le membre en rotation interne.

La dissection du groupe ganglionnaire pourra être facilitée par la lymphographie préopératoire. L'injection de lipiodol coloré à la chlorophylle permet de repérer les lymphatiques lors de l'intervention. La prise de radiographies per-opératoires permet de vérifier la disparition des ganglions précédemment opacifiés.

Au niveau du cou, le sacrifice de la glande sous-maxillaire, du lobe superficiel de la parotide, du sterno-cléido-mastoïdien, de la jugulaire interne peuvent être nécessaires ; par contre si le nerf facial est envahi, son sacrifice semble inutile, le curage ganglionnaire étant dans ce cas insuffisant.

Au niveau de l'aisselle, le muscle grand pectoral doit être ouvert mais son ablation est inutile.
En cas de curage inguinal, certains étendent l'exérèse à la chaîne iliaque, l'ablation de ganglions retro-cruraux nous paraît la limite raisonnable.
Le curage ganglionnaire est fait au bistouri ordinaire. Certains préconisent l'électrocoagulation, mais elle est dangereuse à proximité des gros vaisseaux. La graisse péri-ganglionnaire est enlevée en totalité, tous les vaisseaux lymphatiques et sanguins coagulés et liés. On coagule soigneusement toute traînée noirâtre sur le trajet des lymphatiques.

La fermeture cutanée doit être faite sans tension. Un drainage aspiratif est indispensable.

2) Il n'existe pas d'adénopathie décelée cliniquement ou à la lymphographie.

Le curage ganglionnaire de principe est préconisé par de nombreux auteurs (PACK, DARGENT, TAILHEFER et PILLERON, SOUTHWICK, STEHLIN, DAS GUPTA, MAC NEER ...). Ils estiment en effet que dans un nombre important de cas on trouve un envahissement purement histologique des ganglions. Le pronostic est meilleur en cas de curage ganglionnaire de principe. Pour MAC NEER, dans 23 % des ganglions non perceptibles, il existe un envahissement ganglionnaire histologique. Il trouve 53 % de survie en cas de curage ganglionnaire de principe ; 10 % de survie en cas de curage de nécessité. Pour SOUTHWICK, il y a 22,6 % de survie en cas de curage

ganglionnaire de nécessité, 80 % en cas de curage ganglionnaire de principe.

Lorsqu'il est décidé, le curage ganglionnaire "prophylactique" peut être fait :

- dans le même temps que l'intervention sur la lésion primaire :
  - exérèse "monobloc", si la lésion est proche des ganglions ;
  - si la lésion est à distance du relai ganglionnaire, mais dans une région où les lymphatiques aboutissent à un groupe ganglionnaire unique et bien défini, curage séparé (par exemple : lésion de la jambe et curage inguinal ; lésion de la face et curage cervical).
  - si la lésion siège dans une région dont le drainage lymphatique peut se faire dans des groupes ganglionnaires multiples et différents, on peut faire le curage d'un ou des différents relais dans le même temps opératoire, ou en plusieurs fois (par exemple : lésion du dos et deux curages axillaires).
- Après un délai de 3 à 6 semaines, certains estiment en effet que le relai ganglionnaire peut "piéger" les cellules malignes en migration après exérèse de la tumeur primitive. Nous avons vu que ce délai de 3 à 6 semaines était arbitraire.

  TAILHEFER et PILLERON font un curage ganglionnaire d'emblée en cas de lésion proche du relai lymphatique (cuisse, bras, organes génitaux, face), un curage retardé dans les autres cas.

- L'abstention est préconisée par SANDEMAN qui étudie 2 groupes de sujets, les uns ayant eu un curage "de principe", les autres ayant eu une simple exérèse de la lésion primitive. Il trouve 28 % de survie à 5 ans dans le 1er groupe, 43 % dans le 2ème (8 et 20 % à 10 ans) dans le 2ème groupe 58 % des sujets chez lesquels une adénopathie apparut ensuite, survivent à 5 ans.

Nous pensons qu'en l'absence d'envahissement ganglionnaire, de nombreux arguments plaident en faveur de l'abstention :

- Nous avons constaté après exérèse de principe de ganglions non envahis, des flambées évolutives et des métastases viscérales comme dans le cas suivant :

  MARS. Delphine — Chez cette femme de 43 ans, qui présente un naevocarcinome de la jambe, la découverte d'un petit ganglion inguinal conduit à faire une lymphographie. Sur celle-ci on note une image suspecte. On fait dans le même temps opératoire une exérèse de la tumeur et un curage inguinal ; l'examen des ganglions permet d'éliminer formellement un envahissement. 3 mois plus tard, cette femme est revue avec de nombreuses métastases sous-cutanées, alors qu'il n'y a aucune trace de récidive au niveau du membre inférieur. Décès par généralisation 6 mois plus tard.

- Sur 35 curages ganglionnaires faits "de principe", 31 fois les ganglions étaient indemnes, nous avons noté 8 décès. FORTNER cite un cas de métastase ganglionnaire iliaque apparue 20 ans après un curage ganglionnaire inguino-crural.

. On a pu constater avec une fréquence non négligeable l'apparition de métastases migratrices après un curage ganglionnaire de principe. (Pour STEHLIN, 26 fois sur 50 en l'absence d'envahissement).

. Enfin, il peut être très difficile de décider du siège du curage ganglionnaire (mélanomes du tronc, lésions siégeant à la limite de plusieurs territoires lymphatiques).

La radiothérapie ne peut être préconisée à titre préventif sur les aires ganglionnaires. Son efficacité est très incertaine et ne peut être vérifiée. Elle expose aux radiodermites.

c) Traitement des métastases

Métastase n'est pas le synonyme de pronostic désespéré. Mais seules les métastases localisées laissent un espoir de guérison.

1/ Métastases cutanées Les métastases migratrices, si elles sont peu nombreuses ou groupées, doivent être traitées comme une lésion primitive. Si elles sont très nombreuses ou disséminées sur un membre, seules sont efficaces les perfusions locales de substances antimitotiques. On peut leur associer un traitement chirurgical. Sur 36 sujets ainsi traités, STEHLIN et coll. trouvent dans 10 cas une disparition complète des lésions, dans 15 cas une stabilisation ou une nécrose tumorale, 11 fois une amélioration seulement transitoire ou nulle.

Quelques métastases hématogènes isolées peuvent être enlevées. Un sujet de notre série est en vie 8 ans après ablation d'une lésion secondaire de la paroi abdominale.

2/ Métastases viscérales Seule est possible l'exérèse d'une lésion isolée et bien limitée. DAS GUPTA et BRASFIELD en citent d'assez nombreux exemples : 8 patients opérés de métastase pulmonaire (7 résections unilatérales avec 2 survies à 5 ans, 1 résection bilatérale avec survie à 2 ans) ; plusieurs tentatives de résection atypique ou de lobectomie hépatique pour métastase du foie ; une métastase splénique enlevée avec 18 mois de survie ; 9 lésions isolées du tube digestif extirpées ; un cas de survie à 5 ans après exérèse d'une métastase cérébrale ... etc...

Dans notre série : 2 métastases cérébrales ont été enlevées (2 décès rapides) et une métastase hépatique (survie d'un an).

d) Autres traitements

1) Les uns ont pour but de freiner une stimulation hormonale, hypophysaire ou ovarienne.

. Freinateurs hypophysaires : BOLGERT et LE SOURD, en plus du traitement chirurgical, soumettent leurs malades à l'administration quotidienne prolongée pendant plusieurs années, de Paraoxypropiophénone (Frénantol), à raison de 3 prises de 2 comprimés de 0,25, ou, en cas de diarrhée par intolérance au Paracétooxyphénylisobutine (Isotyl SO 12) aux mêmes doses. Ils estiment que l'administration de ces médicaments - d'efficacité difficile à apprécier -

présente l'avantage pratique d'obliger le malade à renouveler son ordonnance et à se soumettre ainsi à une surveillance régulière.

- L'ovariectomie : la destruction de l'hypophyse, chirurgicale, par radiothérapie ou yttrium radioactif ont également été utilisées dans les formes généralisées.

2) D'autres visent à détruire la tumeur et ne sont employés qu'à titre expérimental.

- Les injections de vaccine, celles de vaccin antirabique qui avaient donné un succès à PACK ne sont plus employées.
- MAC GUFF et coll. ont traité par l'énergie d'un laser 3 mélanomes malins métastatiques. Ils ont détruit macroscopiquement 2 des 3 tumeurs. Histologiquement : 50 à 90 % des cellules malignes avaient disparu.
- JANTET et coll. ont essayé sur 13 sujets atteints de naevocarcinomes isolés des membres, les effets d'injections intralymphatiques d'or radioactif. Tous les malades sont en vie un an et demi à 5 ans après, sans adénopathie. 2 seulement ont fait une récidive.
- Enfin, très récemment, quelques tentatives de greffes croisées de mélanomes malins, suivies d'injections de leucocytes ont été faites avec des résultats encourageants (disparition de métastases cutanées).

2 . VALEUR COMPARATIVE DES DIFFERENTES METHODES

339 malades sur 341 ont été opérés.

a) Traitement de la tumeur

1/ Exérèse limitée : 20 sujets avaient déjà été opérés ailleurs et ont été vus pour une récidive. Dans ces 20 cas la lésion considérée comme bénigne avait été enlevée par une intervention ou une électrocoagulation limitées.

Ces 20 récidives indiquent que les interventions limitées doivent être rejetées. Sur ces 20 sujets, 14 sont morts, 2 survivent 5 et 7 ans après leur récidive, 4 autres respectivement 1, 2, 3 et 4 ans après. Signalons que ces récidives après exérèse limitée surviennent parfois très tardivement (jusqu'à 7 ans).

2/ Opérations "monobloc" : chez 8 hommes et 5 femmes, 13 interventions "monobloc" ont été réalisées pour :

- exérèse d'une lésion de la région sus-claviculaire ou du cou et des ganglions cervicaux : 6 fois.
- exérèse d'une lésion du bras, de l'épaule ou de l'aisselle et des ganglions axillaires : 4 fois.
- ablation d'une tumeur inguinale, iliaque ou crurale et des ganglions inguinaux : 3 fois. 3 fois les ganglions n'étaient pas envahis (2 lésions du bras, une tumeur sus-claviculaire). Les deux sujets atteints de naevocarcinome du bras sont encore en vie, (l'un à 11 ans, l'autre à 2 ans), le troisième est mort en quelques mois.

10 fois les ganglions étaient envahis ; tous les patients sont morts.

Les interventions "monobloc" ne sont que des interventions de nécessité. Parmi les 9 sujets suivis plus de 5 ans, un seul est encore en vie. L'exérèse préventive des ganglions ne parait pas améliorer le pronostic. Au contraire, 2 sujets, l'un porteur d'un mélanome de l'aisselle, l'autre de la région inguinale, qui eurent initialement une simple exérèse de leur lésion, puis un curage ganglionnaire de nécessité 6 mois plus tard, sont encore en vie 15 ans et 2 ans plus tard.

3/ Electrocoagulation ou exérèse sans réparation : 16 fois, une simple exérèse large, au bistouri électrique ou ordinaire, a été pratiquée. Il s'agissait de sujets âgés, ou de certains sièges particuliers difficiles à greffer (talon, plante).

Les résultats ont été bons puisque sur 16 sujets, 11 sont encore en vie (6 plus de 5 ans après l'intervention initiale, 3 : 2 ans après, 2 cas plus récents). 2 ont disparu, 3 sont morts (2 femmes âgées, une 3ème à 5 ans, d'artérite). Les bons résultats obtenus par cette technique sont peut-être un argument en faveur d'une greffe retardée.

4/ Technique habituelle : chez 310 sujets, la lésion a été enlevée par exérèse large au bistouri électrique ou ordinaire, suivie de greffe ou d'autoplastie (surtout à la face). Chez certains d'entre eux, une technique particulière a été employée :

- 88 malades envoyés par les Docteurs BOLGERT et LE SOURD reçurent le traitement qu'ils préconisent :
  - biopsie exérèse par électrocoagulation, suivie quelques jours à trois semaines plus tard d'une recoupe et d'une greffe.
  - administration régulière de Frénantol et surveillance. Ablation des ganglions seulement en cas d'apparition d'une adénopathie.
  - 53 malades traités par cette technique ont été suivis plus de 5 ans :
    - 7 ont disparu
    - 27 étaient vivants à 5 ans (51 %)
    - 19 sont morts

- Dans 12 cas, l'intervention fut précédée de radiothérapie (4 000 r, une heure avant l'intervention), 7 patients sur 12 sont encore en vie (dont 5 plus de 5 ans après l'intervention).

- 188 sujets eurent une exérèse large de la lésion sans curage ganglionnaire ultérieur. 94 ont été suivis plus de 5 ans ; 17 ont disparu (nombre important qui s'explique peut-être par le fait que les patients attachent moins d'importance à leur lésion après exérèse simple qu'après curage ganglionnaire). 53 sont encore en vie (56 %).

b) Traitement des adénopathies

1/ 38 malades eurent un curage ganglionnaire de principe, alors qu'aucune adénopathie n'était palpable. 6 fois (15 %) un envahissement histologique fut découvert ; 4 de ces malades sont morts, un a disparu, un vivait au bout de 5 ans.

16 des 38 malades ont été suivis plus de 5 ans. 2 ont disparu, 5 sont morts, 9 (56 %) sont vivants.
Cette technique ne nous a paru donner de bons résultats que lorsque les ganglions sont indemnes, c'est-à-dire dans les cas où elle est justement inutile.

2/ Curage ganglionnaire de nécessité : il a été pratiqué 100 fois ; 39 immédiatement ou moins d'un mois après l'intervention sur la tumeur ; les autres fois après un délai variable, atteignant dans un cas 10 ans.
Parmi les malades suivis plus de 5 ans :
- 7 avaient subi un curage ganglionnaire de nécessité immédiat : tous sont morts sauf un.
- 34 eurent un curage retardé : 12 (35 %) étaient en vie au bout de 5 ans.

c) En conclusion, l'exérèse de la lésion principale doit être large en raison du danger de récidive.

Le curage ganglionnaire de principe ne nous parait pas présenter d'avantages. Quand il existe un envahissement histologique, le pronostic reste mauvais. Quand les ganglions sont indemnes, les guérisons ne sont pas plus nombreuses qu'en cas d'exérèse simple.
L'existence d'une adénopathie est un élément de mauvais pronostic, surtout si elle existe dès le premier examen. Quand elle apparait au cours de l'évolution, le curage ganglionnaire laisse des chances appréciables de survie.

3 . INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Le traitement doit s'adapter aux différentes localisations et aux diverses formes évolutives.

a) Traitement de la tumeur : en cas de lésion petite (moins d'un cm de diamètre), de diagnostic incertain : exérèse-biopsie au bistouri électrique. Après confirmation histologique : recoupe au bistouri ordinaire et greffe.
En cas de lésion de diagnostic certain : exérèse large au bistouri électrique et greffe 10 à 15 jours après,
ou : exérèse au bistouri électrique + recoupe au bistouri ordinaire + greffe dans le même temps opératoire.
En cas de lésion de siège particulier :

- DOIGTS / pouce : amputation au niveau de la première phalange.
  index et 5ème doigt : section oblique du métacarpien, préférable pour des raisons fonctionnelles et esthétiques.
  2ème et 3ème doigts : amputation au niveau de P1 (au niveau de la commissure).

. ORTEILS / gros et 5ème orteils : pas d'ablation de la tête du métatarsien (point d'appui plantaire).
au niveau des autres orteils : si la lésion déborde sur la première phalange, une désarticulation métatarsophalangienne est nécessaire.

FACE / Ablation au bistouri électrique et greffe de peau totale.
Autoplastie en cas de mélanose de DUBREUILH dégénérée (moins de risques de récidive).
L'exérèse doit être plus importante du côté du drainage lymphatique (parotide, sous-maxillaire).

b) Traitement des adénopathies

1/ aux membres

. adénopathie palpable ou confirmée à la lymphographie :
- si lésion de la racine du membre : curage ganglionnaire associé à l'exérèse de la lésion. Il ne semble pas indispensable d'étendre l'exérèse ganglionnaire au relai suivant.
- si la lésion siège à distance du relai ganglionnaire, exérèse de la lésion au bistouri électrique ; curage ganglionnaire et greffe de la zone d'exérèse 10 à 20 jours après.

. territoire ganglionnaire indemne : abstention et surveillance.
Curage ganglionnaire seulement en cas d'apparition d'une adénopathie.

2/ tronc et face

curage ganglionnaire seulement en cas d'adénopathie palpable ou suspecte à la lymphographie.

c) Traitement des métastases

. métastase isolée : exérèse.

. les métastases cutanées disséminées d'un membre sont une indication aux perfusions locales d'antimitotiques.

TRAITEMENT (Résultats à 5 ans)

		VIVANTS	DECEDES	DISPARUS	TOTAL
OPERATIONS "MONOBLOC"					
femmes	N+	0	2	0	2
	N-	1	0	0	1
hommes	N+	0	5	0	5
	N-	0	1	0	1
		1	8	0	9
EXERESE + CURAGE GANGLIONNAIRE DE PRINCIPE					
femmes	N+	0	0	0	0
	N-	8	4	1	13
hommes	N+	1	0	0	1
	N-	0	1	1	2
		9	5	2	16
EXERESE SIMPLE					
femmes		31	14	14	59
hommes		22	10	3	35
		53	24	17	94
EXERESE + CURAGE DE NECESSITE IMMEDIAT					
femmes		0	4	0	4
hommes		1	2	0	3
		1	6	0	7
EXERESE + CURAGE DE NECESSITE RETARDE					
femmes		7	11	1	19
hommes		5	9	1	15
		12	20	2	34

De très nombreux auteurs ont recherché quels éléments pouvaient conditionner la gravité des naevocarcinomes. Longtemps considéré comme "imprévisible", le pronostic des mélanomes malins dépend en réalité de facteurs cliniques et histologiques. Pour évaluer chacun d'entre eux, nous n'avons retenu que le groupe des malades suivis plus de 5 ans, seul élément de comparaison valable entre les statistiques (1)

1 . RESULTATS

a) 160 sujets - 98 femmes et 62 hommes - ont été suivis plus de 5 ans.

- 21 (13 %) ont disparu avant la fin de ce délai et sont considérés comme décédés.
- 63 sont décédés - dont 4 d'une autre maladie.
- 76 sont vivants à 5 ans (47,5 %).

10 d'entre eux sont morts par la suite de naevocarcinome. 66 sujets (41 %) peuvent donc être considérés comme guéris sous réserve d'une récidive très tardive.

PACK (1959), sur 138 cas, ne trouve que 39,1 % de survie et 37,7 % de guérison. TAILHEFER et PILLERON (1962) 31 % de survie mais 40 % de leurs cas étaient des récidives. PETERSEN et BODENHAM ont par contre 58,1 % de survie et 51,6 % de guérison sur 93 sujets, tous suivis pendant 5 ans.

b) 37 malades ont été suivis plus de 10 ans :

- 6 ont été perdus de vue (l'un au bout de 7 ans, l'autre au bout de 6 ans alors qu'ils ne présentaient ni récidive ni métastase) et considérés comme décédés.
- 21 sont morts (parmi eux, ceux qui sont morts d'une affection intercurrente), dont 4 au bout de 7 ans.
- 10 (27 %) ont été revus en bonne santé au bout de 10 ans.

2 . ELEMENTS DE PRONOSTIC

a) Eléments cliniques

1/ SEXE : WHITE, PETERSEN et coll., MEHNERT et HEARD, FORTNER estiment que le pronostic est meilleur chez la femme. Nous avons vu que les décès étaient proportionnellement plus nombreux chez l'homme. L'étude des cas de "plus de 5 ans" ne permet pas de trouver des diffé-

(1) A titre indicatif, signalons que 90 % des sujets sont encore en vie au bout d'un an, 60 % à 3 ans.

rences importantes (48 % de survie chez la femme, 46,5 % chez l'homme). Néanmoins, pour certaines localisations (jambe - face), les survies sont plus nombreuses chez la femme.

2/ SIEGE : nous avons noté les pourcentages de survie dans les différentes localisations, en comparaison avec d'autres grandes statistiques.

		PACK (1959)	PETERSEN (1962)	MUNOT (1965)
membre inférieur	49 %	42,4 %	?	39 %
membre supérieur	55 %	?	?	58 %
tronc	39 %	31,2 %	40 %	42 %
tête et cou	50 %	39,5 %	69 %	33 %

Les mélanomes malins du membre supérieur sont moins graves que les autres, ceux du tronc ont plus mauvais pronostic.

Nous avons vu, en étudiant les différentes localisations des naevocarcinomes que certaines étaient plus "mauvaises" que d'autres. Ce sont :

- les racines des membres et surtout la ceinture scapulaire (épaule, région claviculaire) ;
- la région dorsale, le cou, le cuir chevelu.

D'autres ont meilleur pronostic : la main, l'avant-bras, la paroi abdominale, la face.

3/ AGE : les pourcentages de survie sont très voisins avant et après 50 ans, chez l'homme comme chez la femme. En fait, si on étudie la répartition des décès dans les deux sexes, en fonction de l'âge, on note chez l'homme un grand nombre de décès entre 50 et 60 ans, chez la femme entre 25 et 40 ans, et après 70 ans. Le naevocarcinome est grave chez la jeune femme.

4/ TYPE CLINIQUE : nous n'avons pas trouvé de différence entre le pronostic des mélanomes malins d'emblée et celui des naevi dégénérés. Par contre, la dégénérescence des grands naevi congénitaux pileux ou non est toujours grave puisque les 4 sujets qui en étaient porteurs sont morts.

La dégénérescence des mélanoses de DUBREUILH est plus bénigne : il n'y a que 4 décès pour 24 malades.

Les naevi achromiques ne paraissent pas plus dangereux que les autres : 6 des 24 sujets qui en étaient porteurs sont morts. 3 sur 6 étaient en vie au bout de 5 ans.

RESULTATS A 5 ANS

		VIVANTS (1)	DECEDES	DISPARUS	TOTAL
RESULTATS GLOBAUX					
	femmes	47 (6)	34	17	98
	hommes	29 (4)	29	4	62
		76 (10)	63	21	160
(1) entre parenthèses, décès après 5 ans.					
SELON L'AGE					
femmes	avant 50 ans	28	18	10	56
	après 50 ans	19	16	7	42
hommes	avant 50 ans	13	13	2	28
	après 50 ans	16	16	2	34
SELON LA TAILLE DE LA LESION (sur 68 malades)					
	moins d'1 cm	22	10	1	33
	1 à 2 cm	11	5	0	16
	plus de 2 cm	8	11	0	19
SELON LE SIEGE					
membre supérieur	femmes	5	0	2	7
	hommes	5	4	2	11
		10	4	4	18
membre inférieur	femmes	26	14	9	49
	hommes	6	8	2	16
		32	22	11	65
tête et cou	femmes	10	7	4	21
	hommes	8	7	0	15
		18	14	4	36
tronc	femmes	8	12	2	22
	hommes	8	11	0	19
		16	23	2	41
AVEC OU SANS ADENOPATHIE					
N+	femmes	8	19	1	28
	hommes	6	18	0	24
		14	37	1	52
N-	femmes	39	15	16	70
	hommes	23	11	4	38
		62	26	20	108

Chez 217 malades, nous avons noté la taille du naevocarcinome :

. 28 lésions de moins de un cm : 7 décès
. 88 lésions de 1 à 2 cm de diamètre : 22 décès
. 101 lésions de plus de 2 cm : 33 décès.

Si on étudie les cas de plus de 5 ans, il existe une différence significative entre les mélanomes malins de moins de 2 cm et ceux de plus de 2 cm de diamètre :

. moins de 1 cm	66 % de survie à 5 ans
. de 1 à 2 cm	68 % de survie
. plus de 2 cm	33 % de survie.

5/ SIGNES EVOLUTIFS : il est inutile d'insister sur la nécessité d'un diagnostic précoce en matière de cancer. Si on étudie la survie en fonction de la précocité du diagnostic, on note que :

. 61 fois le sujet avait consulté moins de 3 mois après les premiers les premiers signes : 31 sont morts
. 51 fois, moins de 6 mois : 12 décès
. 38 fois, moins d'un an : 12 décès
. 36 fois, moins de 2 ans : 16 décès
. 30 fois, plus de 2 ans : 7 décès.

Il est curieux de noter que c'est dans le groupe où le diagnostic a été le plus précoce qu'il y a le plus de décès. En fait, il s'agit de tumeurs ayant rapidement évolué, inquiétant vite le malade. Inversement, les tumeurs grossissant très lentement ont une moindre malignité.

Les mélanomes malins présentent des poussées évolutives. Celles-ci peuvent être spontanées ou provoquées par un traumatisme, par la grossesse. On peut considérer que l'augmentation rapide du volume de la tumeur est un élément péjoratif.

6/ EXISTENCE D'UNE ADENOPATHIE

. Chez 47 malades, les ganglions étaient envahis au premier examen. L'étude de ces 47 cas en montre la gravité :
  - sur 29 femmes : 20 sont mortes, une a disparu, 2 survivent à 5 ans, une à 4 ans, 4 cas sont plus récents (3 d'entre eux ont récidivé).
  - sur 18 hommes, il y a 13 décès. Les 5 autres ont moins de 2 ans de recul (une récidive).

  La découverte d'une adénopathie néoplasique dès le premier examen clinique indique un très mauvais pronostic.

. L'apparition d'une adénopathie au cours de l'évolution est aussi un mauvais signe. 14 des 52 malades chez lesquels une adénopathie est apparue, survivent à 5 ans (26 %), contre 62 sur 108 dans le groupe témoin (57 %). Cette différence de pronostic est notée par FORTNER et coll. (23,3 % et 78,1 %), OLSEN (7 % et 60 %), BLOCK et HARTWELL (25 % et 50 %) etc...

7/ TRAUMATISME : dans les cas où le naevocarcinome a succédé à un traumatisme en peau saine, l'évolution n'a pas été particulièrement grave. Par contre, dans 7 cas, la blessure d'un naevus

préexistent a été suivie d'une augmentation rapide du volume de la lésion. Chez 7 sujets (5 hommes et 2 femmes), l'évolution s'est faite vers la mort en moins d'un an.

8/ GROSSESSE : nous avons vu que les naevocarcinomes survenant au cours de la grossesse avaient dans l'ensemble un très mauvais pronostic. Par contre, quand un naevocarcinome a été enlevé chez une femme jeune non enceinte, il ne semble pas que le risque de récidive soit plus grand en cas de grossesse.

b) Eléments histologiques

L'interprétation des coupes histologiques est souvent très difficile et nous avons vu qu'il était parfois impossible de distinguer un naevus bénin "en poussée évolutive" d'un naevocarcinome au début. Ceci explique peut-être que 4 sujets dont le naevus initial avait été considéré comme bénin étaient morts de naevocarcinome.

Il serait souhaitable, pour pouvoir apprécier la valeur pronostique des signes histologiques de comparer :

- les signes cellulaires : - type cellulaire
  - mitoses et monstruosités
- l'activité jonctionnelle
- l'existence d'une réaction inflammatoire
- l'envahissement de l'épiderme ; celui du derme et la présence éventuelle d'embolies lymphatiques
- l'abondance du pigment
- la présence d'une ulcération.

Nous avons étudié certains caractères histologiques en recherchant leur signification pronostique :

1) Lésions très limitées ne dépassant pas le 1/3 supérieur du derme. Ces lésions sont considérées comme "mélanomes malins superficiels" ou "naevocarcinomes au début".

   44 tumeurs répondaient à cette définition. 20 des sujets qui en étaient porteurs ont été suivis plus de 5 ans :
   - 4 d'entre eux sont morts, dont 2 au bout de 7 ans d'évolution
   - 3 ont disparu
   - 13 sont en vie.

   Dans ces formes très limitées, le pronostic est excellent (70 à 80 % de survie à 5 ans) mais sans que cela soit absolu.

2) Réaction inflammatoire. DUPERRAT note "qu'à l'extrême début, la dégénérescence (d'un naevus) s'accompagne d'une importante réaction inflammatoire du derme (en l'absence de toute surinfection). Dans 29 cas, nous avons retrouvé une réaction inflammatoire :
   - il y a 6 décès (5 fois sur 6 existait alors une ulcération)
   - 5 sujets sont encore en vie plus de 5 ans après les premiers signes, 3 à 4 ans, 9 de 1 à 4 ans, 8 sont récents.

   On peut considérer que l'existence d'une réaction inflammatoire du derme est un signe de début et de bon pronostic, sauf s'il existe également une ulcération épidermique.

3) Type cellulaire : nous n'avons pas noté de différence entre le pronostic des formes à cellules fusiformes et celui des lésions à cellules globuleuses ou mixtes. DUPERRAT pense que les premières sont moins "méchantes".

4) Ulcération : PETERSEN et coll. estiment que le pronostic est bien plus mauvais en cas d'ulcération épidermique. Sur 34 cas où nous avons noté ce signe, il y a eu 15 décès, 3 survies à 5 ans, les autres cas sont plus récents. L'ulcération est donc un signe de mauvais pronostic.

5) Embolies lymphatiques : nous avons noté 15 fois l'existence d'embolies lymphatiques. On peut là encore considérer qu'il s'agit d'un signe de mauvais augure puisque 8 sujets sur 15 sont morts.

c) En conclusion, le pronostic reste difficile à établir. Il est indiscutable que certains éléments ont une valeur péjorative :

- le siège (racine des membres - ceinture scapulaire)
- l'augmentation rapide de taille, en particulier après traumatisme
- la grossesse
- la découverte d'une adénopathie dès le premier examen
- l'ulcération
- la présence d'embolies lymphatiques sur les coupes histologiques.

Certains facteurs sont des éléments de bon pronostic:

- la localisation à la face
- la survenue de la tumeur sur une mélanose de DUBREUILH
- la taille de la tumeur inférieure à un cm
- l'accroissement lent des dimensions
- l'existence sur les coupes : - d'un envahissement ne dépassant pas le 1/3 supérieur du derme
  - d'une réaction inflammatoire.

Rien cependant ne permet de prévoir la survenue très tardive d'une récidive, d'une adénopathie ou d'une métastase. Chez un sujet guéri en apparence, sans manifestation clinique depuis plus de 5 ans, le naevocarcinome peut tuer rapidement.

La date du décès est très variable. Sur 94 décès analysés : 30 sont survenus moins d'un an après les premières manifestations. 29 dans la première année. 29 après 2 ans d'évolution. 15 après 3 ans d'évolution. 19 plus de 3 ans après le début de la maladie (au maximum : 14 ans). 10 des 76 malades vivants au bout de 5 ans sont morts de naevocarcinome.

3 . SURVEILLANCE

La surveillance des sujets opérés de naevocarcinome doit durer très longtemps. Il est souhaitable de revoir le malade :

- tous les mois pendant 6 mois
- au 9ème, 12ème, 18ème, 24ème mois
- tous les ans pendant 5 ans
- au bout de 10 ans.

Chaque examen comprendra :

- l'inspection de tous les téguments
- la palpation de toutes les aires ganglionnaires
- l'examen du foie
- une radiographie pulmonaire.

Il faut faire une biopsie-exérèse au bistouri électrique de toute lésion nouvelle surtout si elle est apparue sous la greffe ou à sa périphérie.

4 . PROPHYLAXIE

Peut-on, par l'exérèse préventive des naevi suspects prévenir leur transformation maligne ?

On ne peut opérer tous les naevi. Cependant, trois sortes d'éléments permettent de déterminer la décision thérapeutique (R. MOULY) :

a) les éléments tirés du sujet lui-même :
- âge : les mélanomes de l'enfant sont habituellement bénins. Mais s'ils manifestent leur activité en augmentant rapidement leurs dimensions ou leur pigmentation, il faut les enlever ;
- type morphologique : chez les sujets ayant des "peaux à mélanomes", l'indication opératoire sera posée plus souvent ;
- modifications physiologiques : tout naevus qui se transforme pendant la grossesse doit être enlevé ;

b) les éléments fournis par le naevus :
- type du naevus : les petits naevi pileux ne dégénèrent qu'exceptionnellement. Par contre, la transformation des gros naevi très noirs serait inévitable. En fait, bien souvent, c'est un petit naevus très banal, passé inaperçu, qui devient malin.
- siège : nous avons vu que les naevi exposés aux traumatismes (plante) pouvaient dégénérer. Leur exérèse est souhaitable;
- traitement antérieur insuffisant : cautérisation - électrolyse - cryothérapie - électrocoagulation limitée - étranglement par un fil serré à sa base ;

c) les signes évolutifs que nous avons déjà vus.

Malheureusement, cette prophylaxie n'est pas toujours possible : le naevus primitif peut passer inaperçu. Dans quelques rares cas même, un naevus largement extirpé et considéré comme bénin, récidive et tue.

C O N C L U S I O N S

Les 341 cas de naevocarcinomes que nous avons étudiés forment une statistique homogène. En effet, tous sauf 20, ont reçu un traitement du même type.

Nos observations confirment plusieurs notions déjà établies :

- les mélanomes malins surviennent plus d'une fois sur deux sur un naevus ancien ;
- ils sont plus fréquents chez les sujets porteurs de nombreux naevi, d'un grand naevus congénital, ou d'une mélanose de DUBREUILH ;
- ils siègent avec élection à la jambe chez la femme jeune, à la face chez la femme âgée ; chez l'homme ils sont particulièrement fréquents au niveau du tronc ;
- les récidives sont presque inévitables après une exérèse limitée ;
- l'évolution est souvent d'une haute malgnité ; des métastases multiples peuvent entrainer la mort en quelques semaines.

Il nous a paru intéressant de souligner quelques notions étiologiques et cliniques que l'on ne retrouve pas dans toutes les statistiques.

- la grande fréquence chez la femme jeune, la recrudescence après la ménopause, les formes aigües et les guérisons inattendues que l'on peut observer au cours de la grossesse nous semblent l'indice d'une influence hormonale.
- nous n'avons pu vérifier la notion classique selon laquelle les naevi exposés à une irritation chronique sont plus que les autres susceptibles de dégénérer. Par contre, le rôle déclenchant des traumatismes semble probable et nous rapportons 14 cas de naevocarcinomes succédant à un traumatisme en peau saine.
- les métastases cutanées atteignent la peau encore plus souvent que les autres organes. Certains sont satellites de la tumeur principale et traduisent la tendance à l'extension locale. D'autres apparaissent entre la zone d'exérèse et le relai ganglionnaire, souvent après curage et sont l'indice d'une stase lymphatique. D'autres enfin, disséminées sur toute la surface cutanée indiquent la généralisation de la maladie.

Il est très difficile de prévoir l'évolution de l'affection. Elle peut s'arrêter d'elle-même et nous avons même observé une guérison spontanée. Elle peut reprendre brusquement chez un sujet en apparence guéri. 15 % des décès surviennent plus de 5 ans après les premières manifestations.

Le traitement des naevocarcinomes ne peut être le même pour chacune des formes évolutives :

- vis-à-vis de la lésion primaire, la meilleure attitude nous semble l'exérèse au bistouri électrique avec recoupe au bistouri ordinaire. La perte de substance sera recouverte immédiatement ou après un délai de 15 jours, d'une greffe cutanée mince.
- il est logique d'enlever un groupe ganglionnaire envahi, mais il ne nous semble pas que le curage prophylactique présente plus d'avantages que d'inconvénients. La survenue souvent tardive des adénopathies, la possibilité de dissémination entre la tumeur et le relai ganglionnaire, l'apparition de métastases après curage alors qu'il n'existait aucun envahissement histologique, sont des arguments en faveur d'un curage ganglionnaire de nécessité et non de principe.
- de même, les interventions mutilantes comme les désarticulations n'améliorent pas le pronostic.

Celui-ci reste très difficile à établir. Nous pensons que certains éléments ont une valeur péjorative :

- la localisation à la racine des membres, surtout au niveau de la ceinture scapulaire
- la découverte d'une adénopathie dès le premier examen
- l'accroissement rapide de la lésion motivant une consultation précoce, en particulier après un traumatisme
- l'existence d'une ulcération.

D'autres nous paraissent favorables :

- la localisation à la face
- la survenue sur une mélanose de DUBREUILH
- la taille de la lésion inférieure à un centimètre
- et sur les coupes histologiques : - l'absence d'envahissement des 2/3 inférieurs du derme
  - l'existence d'une réaction inflammatoire.

76 malades sur 160 sont encore vivants au bout de 5 ans. Le naevocarcinome n'est donc pas le plus malin des cancers. Mieux connu, il doit tuer moins encore.

VU
le Président

signé : Marcel FEVRE

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
le Recteur de l'Académie de Paris

signé : Jean ROCHE

VU
le Doyen

signé : G.BROUET

B I B L I O G R A P H I E

ALBRIGHT (E.C). Malignant melanoma following bilateral adrenalectomy for Cushing's syndrome. J. Clin. Endocr. 1962 -22-93

ALLEN (E.P). Malignant melanoma : spontaneous regression after pregnancy. Brit. M.J. 1955 - 2 - 1067

ALLEN (A.C) and SPITZ (C.). Malignant melanoma : a clinicopathological analysis of the crieria for diagnosis and prognosis. Cancer 1953 - 6 - 1/45

ANDREWS (G.C) and DMONKOS (A.N). Melanoma and lesions simulating melanoma. New-York J. Med. 1960 - 6 - 391

ARIEL (I.M) and PACK (G.T). Treatment of disseminated melanoma with phenyl-alanin mustard (melphelen), and autogenous bone marrow transplants. Surgery 1962 - 51 - 583

BACLESSE (F.). Quelques considérations sur le traitement par les radiations des mélanomes malins de la face et du cou. Les tumeurs noires de la peau. Expansion Ed. Paris 1962 pp. 51 - 62

BASSO RICCI (S.), GUARINO (M.). Studio istologico e clinico di 12 casi di melanoblastoma sottoposti a trattamento radio-chirurgico con esito favorevole. Tumori 1963 - 49 - 273

BAKER (M.W). Spontaneous regression of malignant melanomas. Am. Surgeon 1964 - 30 - 825

BEERMAN (M.), LANE (R.A.G.), SHAFFER (B.). Pigmented nevi and malignant melanoma of the skin : a survey of some cases of the recent literature. Am. J. M. Sci. 1955 - 229 - 444

BERGONZELLI (V.), FERRERO (F.F.). Il problema chirurgico dei nevi cutanei in considerazone dei loro rapporti con i melanomi maligni. Minerva Chir. 1956 - XI - n° 24 1255

BIMES (C.). Histopathologie des naevocarcinomes cutanéomuqueux. Bull. Soc. Fse Et. Cancer 1953 - 40 - 481

BLOCK (G.E.) and HARTWELL (S.W.). Malignant melanoma ; a study of 217 cases. Ann. Sur. 1961 - 154 - 88

BOLGERT (M.) et LE SOURD (M.). Essai de traitement systématique de 30 naevocarcinomes par électrocoagulation suivie d'autogreffe dans la quinzaine, en associant avec, l'administration prolongée de freinateurs hypophysaires. Tumeurs noires de la peau. Expansion Ed. Paris 1962 pp. 79-82

BOOMER (R.J.), PACK (G.T.). Malignant melanoma of feet and hands. Surgery 1957 - 42 - 1084

BRAUER (E.W.), KOPF (A.W.), WITTEN (V.H.), BEERMAN (M.), CAVE (V.G.). Radioactive phosphores in in-vivo diagnosis of melanoma of the skin. J. A. M. A. 1960 - 172 - 1753

BRODSKY (I.), BAREN (M.) and coll. Metastatic malignant melanoma from mother to fetus. Cancer 1965 - 18 - 1048

BUCHANAN (R.N.). A clinical study of malignant melanomas. Arch. of Derm. 1961 - 83 - 447

BURDICK (K.H.). Malignant melanoma treated with vaccina injections. Cleveland Dermatological Society 25. II. 1960. Arch. Derm. 1960 - 82 -438

BUTTERWORTH (T.) and KLAUDER (J.V.). Malignant melanomas arising in moles. J. A. M. A. 1934 - 102 - 739

CABY (F.). Un cas de tumeur mélanique à début traumatique et à évolution prolongée. Sem. Hôp. 1965 - 41 - 497
CADE STANFORD. Malignant melanoma. Ann.Royal Col. Surg.England 1961-28-331
CAFFAREL (M.). Apport de la chimiothérapie en circulation extracorporelle dans le traitement des mélanomes malins. Thèse,Montpellier 1963.
CARTON (F.). Résultat du traitement de 22 naevocarcinomes. Bull. Soc. Fse Derm. et Syph. 1962 - 69 - 330
CASTELAIN (M.G.), CASTELAIN (C.) et AUPERIN (R.). Cytodiagnostic immédiat et cytopronostic des tumeurs cutanées pigmentées. Presse Méd. 1960 - 68 - 1210
CATLIN (O.). Melanomas of the skin of the head and neck. Ann.Surg.1954-140-79
CAWLEY (E.P.). Genetic aspects of malignant melanoma.Arch. of Derma. 1952 - 62 - 440
CLIFTON (R.P.), KNIGHT (C.D.), MATHEW (W.R.). Malignant melanoma. An analysis of 135 cases.Ann. Surg. 1959 - 23 - 189
CONLEY (J.J.) and PACK (G.T.)? Melanoma of the head and neck. S.G.D. 1963 - 116 - 15
CONLEY (J.J.). Management of malignant tumors of the scalp. Ann. N.Y. Acad. Sur. 1964 - 114 - 974
COUPERUS (M.), RUCKER (R.C.). Early diagnosis of malignant melanomas of the skin. California Med. 1953 - 78 - 21
COUPERUS (M.). Malignant melanoma in enfant with metastases developing in giant nevus. Arch. of Derma. 1961 - 84 - 104
CREECH (O.J.), RYAN (R.F.), KREMENTZ (E.T.). Regional chemotherapy by isolated perfusion in the treatment of melanoma of the extremities. Plast. Reconst. Surg. 1961 - 28 - 333
(J.A.M.A. 1959 - 169 - 339)
DALAND (E.M.). Malignant melanoma - personal experience with 170 cases. New England J. Med. 1959 - 260 - 453
DANA (M.), DESPREZ - CURELY (J.P.). La lymphographie dans les maladies de la peau. Ann. Radio. 1964 - 7 - 555
DARGENT (M.). Valeur des interventions chirurgicales larges dans le traitement des mélanomes cutanés malins adénogènes.
J.Elec. Radio. Franç. 1956 - 37 - 272
DAS GUPTA (T.), BOWDEN (L.) and BERG (J.). Malignant melanoma of unknown primary origin. Sur. Gyn. Obste. 1963 - 117 - 341
DAS GUPTA (T.), BRASFIELD (R.). Metastatic melanoma. Cancer 1964 - 17 - 1323
DAS GUPTA (T.) and BRASFIELD (R.). Subungual melanoma. 25 years review of cases. Ann. Surg. 1965 - 161 - 545
DAS GUPTA (T.), Mac NEER (G.). The incidence of metastases to accessible lymphenodes from melanoma of the trunk and extremities. Its therapeutic signifiance. Cancer 1964 - 17 - 817
DEGOS (R.). Les naevocarcinomes. Rev. Prat. 1965 - XV - 1047
DELACRETAZ (J.). Le traitement actuel des mélanomes malins.
Gaz. Med. France 1961 - 1717
DERIVERY (J.P.). Contribution anatomoclinique à l'étude des naevocarcinomes cutanéo-muqueux. Thèse Toulouse 1953, n° 83, 130 p.
DESHRYES (P.), LAUMONIER (R.), TAYOT (J.) et GEFFROY (Y.). Métastases osseuses d'un mélanome malin. Sem. Hôp. Paris 1962 - 38 - 1335
DESMONS (M.) et RAMIOUL (H.). Essaimage néoplasique périlymphatique après lymphographie dans un cas de tumeur mélanique du pied.
J. Rad. Elect. Paris 1964 - 45 - 703

DUESBERG (J.P.) et LAVIGNE (J.). Considérations sur 98 cas de mélanomes mains. Communication au IXème Congrès de l'Association de Derm. et Syph. de langue française. Lausanne juin 1956 p. 130.
DUFOURMENTEL (C.), MOULY (R.) et PREAUX (J.). A propos de 170 cas de naevo-carcinomes opérés. Tumeurs noires de la peau. Expansion Ed. Paris 1962 pp. 83-85
DUFOURMENTEL (C.), MOULY (R.), PREAUX (J.) et CHOME (J.). Evolution surprenante d'un naevocarcinome. Bull.Soc.Fran.Derm.et Syph.séance avril 62
DUPERRAT (B.). Considérations à propos des naevi mélaniques. Bull.Asso. franç. Cancer 1953 - 40 - 529
DUPERRAT (B.). Les mélanomes malins, étude clinique. Rev. Prat. 1957-7-925
DUPERRAT (B.). Le panaris mélanique. Etude basée sur 14 cas personnels. Actualités sur les tumeurs cutanées. Expansion Ed. Paris 1962,pp.7-18
DUPERRAT (B.). Etude anatomo-clinique des naevi cutanés chez l'adulte. Tumeurs noires de la peau. Expansion Ed. Paris 1962 pp. 7-22
DUPERRAT (B.), DUFOURMENTEL (C.). Etude du mélanome juvénile (à propos de 40 cas personnels). Minerva Derm. 1959 - 34 - 190
DUVERNE (J.) et PRUNIERAS (M.). Mélanome juvénile et mélanome malin. IXème Congrès de l'Association de Derm. et Syph. de langue française. Lausanne juin 1956 - 140
DUVERNE (J.), TOGNET, MOUNIER, COUDERT, PRUNIERAS. Mélanose généralisée congénitale mortelle chez un nourrisson. Discussion du diagnostic. Communication au IXème Congrès de l'Assoc. de Derm. et Syph. de langue française. Lausanne juin 1956 pp. 136-139

ESTRADE (J.). Etude analytique de 120 cas de naevocarcinomes. Bull. Ass. fran. cancer 1953 - 40 - 529
EVANS (W.A.), LEUCUTIA (T.). The treatment of melanotic tumors of the skin : pigmented, moles and malgnant melanoma. Amer. J. Roentgenol 1931 - 26 - 236
EVERSON (T.C.) COLE (W.H.). Spontaneous regression of cancer : preliminary report. Ann. Surg. 1956 - 144 - 366
EVERSON (T.C.), COLE (W.H.). Spontaneous regression of malignant disease. J. Amer. Med. assoc. 1959 - 161 - 1758
FAUVET (J.), CAMPAGNE (J.), CHAVY (A.) et PIET (G.). Guérisons, régressions et rémissions spontanées du cancer. Rev. Prat. 1960 - X - 2349
FISHER (E.R.). Malignant blue nevus. A.M.A. Arch. Derm. Syph. 1956-74-227
FORTNER (J.G.), BOOHER (R.J.) and PACK (G.M.). Results of groin dissection for malignant melanoma in 220 patients. Surgey 1964 - 55 - 495
FORTNER (J.G.), DAS GUPTA (T.), MAC NEER (G.). Primary malignant melanoma of the trunk. Ann. Surg. 1965 - 161 -

GALGANO (A.R.). Mélanome malin avec longue survie.J.A.M.A. 1953 - 6 - 518
GEORGE (P.). Malignant melanomas in pregnancy. Proceeding of the Royal Soc. of Med. 1961 - 54 / Arch. of 1962 - 85 - 432
GEORGE (P.A.), FORTNER (J.F.) and PACK (G.T.). Melanoma with pregnancy. Report of 115 cases. Cancer 1960 - 13 - 854
GILBERT (P.) et WALLON (E.). Sur le traitement des naevocarcinomes. Bull. Soc. Fran. et cancer 1953 - 40 - 117
GIBSON (S.M.), MONTGOMERY (M.), WEBNER (L.B.), BRUNTIG (L.A.). Melanomatic withlow (subungueal melanoma). J.Invest.Dermat.1959 - 29 - 119
GREELEY (Paul W.), GILMAN (A.M.), CURTIN (J.W.). Incidence of malignancy in geant pigmented nevi. Plast.Recon.Surg. 1965 - 36 - 26

GRIGORESCO (S.) and LONGHIN (C.). Clinical data on the treatment of the melanotic adenopathies. Rev. Su. Med. (Buc) 1961 - 6 - 45

GRUPPER (Ch.). Activité anti-tyrosinase du serum. Note préliminaire sur la possibilité d'un séro-diagnostic du mélanome malin. Bul. Soc. Franç. Derm. 1954 - 61 - 145

GRUPPER (Ch.). Les acquisitions biochimiques récentes dans le diagnostic différentiel entre naevus et mélanome. IXème Congrès Derm. Lausanne 1956 pp. 143-146

GUILAINE (J.). Naevocarcinome (Signes Dg.Trait.). Tumeurs noires de la peau. Expansion Ed. 1962 pp. 91-95

GUISS (L.W.) and Mac DONALD (T.). The role of radical regional lymphadenectomy in treatment of melanoma. Amer.Surg. 1962 - 104 - 135

GUMPORT (S.L.) and MAYER (H.W.). Treatment of 126 cases of malignant melanoma : long term results. An. Surg. 1959 - 150 - 989

HADDIDA (E.), LAGROT (F.), GRECO (J.), SAYAG (J.). Notre expérience du traitement chirurgical des mélanoblastomes cutanés. Tumeurs noires de la peau 1962 - 75

HALL (J.R.) PHILLIPS (C.), WHITE (R.R.). Melanoma. A study of 222 cases. Surg. Gyn. Obst. 1962 - 95 - 189

HELSPER (J.T.), SHARP (G.S.) and coll. The biological effect of laser energy on human melanoma. Cancer, 1964 - 17 - 1299

HOLCIK (L.). Localization of malignant melanomas of the skin and their signifiance. Neoplasma, 1963, 10, 547

HUGUENIN (R.), VERNES (E.), BERNARD (P.F.). Difficultés cliniques et anatomopathologiques du diagnostic des mélanomes malins cutanés. Bull. Ass. Fran. cancer, 1951, 38, 441

HURIEZ (C.), LAGACHE (G.), AGACHE (P.), BENOIT (M.) et DEVULDER (B.). Le naevocarcinome au début. Problèmes posés par son diagnostic et son traitement. Tumeurs noires de la peau, Exp. Ed. 1962, 63

HURIEZ (C.), LAGACHE (G.), AGACHE (P.) et DEVULDER (B.). Problèmes de diagnostic et de traitement soulevés par une série de 34 naevocarcinomes. Bul. Soc. Derm. Syphi. 1962, 69, 326

JAEGER (H.). Les mélanomes malins de l'adulte (diagnostic). Rapport au IXème Congrès de l'Association des Derm. et Syph. de langue française, Lausanne, 1956, 101.

JANTET (G.H.), EDWARDS (J.M.), GOUGH (M.H.). Endo-lymphatic therapy with radioactive gold for malignant melanoma. Brit. M.J.,1964,2,904

JAMES (A.G.). Malignant melanoma.J.Amer.Med.Ass.,1961,176,89

JOHNSON (R.E.). Occult lymphatic metastasis in malignant melanoma of the skin. Ann.Surg.1957,146,931

KENNEDY (B.J.), ZELICKSON (A.S.). Melanoma in an albino.J.Am.A.1963,186,839

KERMADEC (Y.de). Les mélanomes de l'enfant. Thèse méd. Paris, 1956, n°129

KHAFIF (R.). Les tumeurs mélaniques. Aspects biologiques et cliniques. Thèse, Paris, 1959, n° 477, p.163

KRAGH (L.V.), ERICH (J.P.). Malignant melanomas of the head and neck (exclusive occular globe and bulbar conjonctive).Ann.Surg.,1960,151,91

LACOUR (J.), ESCHWEGE (E.) et coll. Pronostic des mélanomes malins cutanés. Etude de 312 cas. Mém. Ac.Chir.1966,92,291

LANE (N.), LATTES (R.), MALM (J.). Clinical pathologic correlations in a serie of 117 malignant melanomas of the skin of adults.Cancer,1958,11,1025

LEDERMAN (M.). The radiosensitivity of the malignant melanoma. Proceedings of the Royal Society of Medicine,1961,54,432
LESUR (A.). Le traitement du mélanome malin cutané. 282 cas suivis. Thèse Paris 1956
LETHE (P.). Traumatisme et mélanome malin.Bull.Ass.Fran.Cancer 1960,47,399
LEVISON. Spontaneous regression of a malignant melanoma. British M.J. 1955, 4911, 458
LOCKWOOD (K.), STANCKE (B.) et coll.Survival rates melanomas of the skin. Internal.Symp.End.,Results of cancer therapy.NCI monograph.1964,15,185
LUND (R.H.), IHNEN (M.). Malignant melanoma : clinical and pathological analysis of 33 cases. Is prophylactic lymph node dissection indicated ? Surg. 1955,38, 652
LUXEMBOURG (Mlle). Hormone mélanotrope et grossesse. Thèse, Paris, 1938
MABILLE (J.). Régression spontanée des mélanomes malins. Thèse, Paris 1961 n° 96, 90
MAC COMB (H.). Melanoma, the premalignant and early lesions. Med.J.Australia, 1965, 1, 215
MAC GOVERN (V.J.), MACKIE (B.J.). The relationship of solar radiations to melanoblastoma. Australia and New-Zealend J.Surg.1959,28, 252
MAC CUNE (W.S.), LETTERMAN (G.S.). Malignant melanoma : ten year results following excision and regional gland resection. Ann.Surg.1955,141,901
MAC NEER (G.). Malignant melanoma. Surg.Gynec.Obst.1965,120,343
MAC NEER (G.) and DAS GUPTA (T.)? Prognosis in malignant melanoma. Surg. 1964, 56, 512
MAC NEER (G.) and DAS GUPTA (T.). Life history of melanoma. Ann.J. Roentgen, 1965, 93, 686
MAC PEAK (C.J.) and CONSTANTINIDES (G.G.). Lymphography in malignant melanoma. A comparison of clinico-pathological and lymphographic findings in 21 cases. Cancer, 1964, 17, 1586
MAC SWAIN (B.), RIDDELL (D.H.), RICHIE (R.E.), CROCKER (E.F.). Malignant melanoma. Ann.Surg. 1964, 159, 967
MAX WHORTER et WOOLNER. Pigmented nevi juvenile melanomas and malgnant melanomas in children. Cancer, 1954, 7, 564
MEHNERT (J.H.) and HEARD (J.L.). staging of malignant melanomas by depth of invasion. Ann.J.Surg.,1965, 110, 168
MEHTA (R.D.) and RIDDELL (A.G.). Cancer cells in blood of patients with malignant melanoma treated by regional perfusion. Cancer 1965,18,671
MEYER (H.W.). Malignant melanoma. The importance of early agressive treatment. Surg. 1957, 41, 336
MIURA (O.) and NAKAJIMA (T.). Case of simultaneous spread of depigmentation with concomitant melanomalignoma. Hautart. 1959, 10, 357
MORRIS (G.C.), HORN (R.C.). Malignant melanoma in the negro. J.Surg.1951,29,223
MOSCHELLA (S.L.). A report of malignant melanoma of the skin in sisters. Arch. of Derm. 1961, 84, 1024
MOULY (R.). Positions du chirurgien devant un naevus. Tumeurs noires de la peau, Exp. Ed. 1962, 23
MOULY (R.). Conditions de la chirurgie des naevi pigmentaires. Sem. Hôp. Paris, 1963, 19, 890
MUNDT (E.D.), GURALNICK (E.A.) and coll. Malignant melanoma. A clinical study of 42 cases. Ann.Surg. 1961, 161, 15
OLSON (GRETTE). Removal of fascia ; cause of more frequent metastasis of malignant melanomas of the skin to regional lymph nodes. Cancer, 1964, 17, 1159

PACK (G.T.) and SCHARNAGEL (J.M.). Pregnancy and prognosis of malignant melanoma. Cancer, 1951, 4, 324

PACK (G.T.), GREBER (D.M.), SCHARNAGEL (I.). End results in the treatment of malignant melanoma. A report of 1190 cases. Ann. Surg. 1952, 136, 905

PACK (G.T.). The treatment of malignant melanoma of the skin. S.Chir.North Amer. 1953, 33, 517

PACK (G.T.). End results in the treatment of malignant melanoma. A later report. Surg. 1959, 46/2, 447

PACK (G.T.), DAVIS (J.) and OPPENHEIM (A.). The relation of race and complexion to the incidence of moles and melanomas. Amer.N.York Acad.Soc. 1963, 100

PEAK (C.M.) and CONSTANTINOS. Lymphography in malignant melanoma. Cancer, 1964, 17, 1586

PETERSEN (N.), BODENHAM (D.) and LLOYD (O.). Same results of a survey of melanoma. Proceedings of Royal Society of Medicine, 1961

PETERSEN (N.), BODENHAM (D.) and LLOYD (O.). Malignant melanomas of the skin. A study of the origine, development, aetiology, spead, treatment and prognosis. British Journal of Plastic Surgery, 1962, 15, 49

PETERSON (R.F.), HAZARD (J.B.), DYKES (E.R.) and ANDERSON (R.). Superficial malignant melanomas. Surg. Gyn. Obst. 1964, 119, 37

PILLERON (J.P.). Contribution à l'étude du pronostic et du traitement des mélanomes malins dans 145 cas. Thèse, Paris, 1953.

PRESTON (E.W.) and STALEY (C.J.). Controversial aspects of the management of malignant melanoma. Surg. Clin. N. Amer. 1958, 38, 183

PRICE (X.E?) and DUVAL (M.K.). Regional lymph node dissection and malignant melanoma. Effect on survival. Arch.Surg. 1963, 87, 747

RAVAUT (P.) et FERRAND (M.). Le traitement des naevocarcinomes par la diathermo-coagulation. Bull.Soc.Fran.Derm.et Syph. 1927, 34, 90

RAVEN (R.W.). The clinicopathological aspects of malignant melanoma. Ann.N.York Acad.Soc. 1963, 100, 142

REYNOLDS (A.G.). Placental metastasis of malignant melanoma. Report of cases. Obst. and Gyn. 1955, 6, 205

RICARD (A.). Les mélanomes malins. Aspects anatomo-cliniques et problèmes thérapeutiques. Etude de 50 observations du C.A.C. de Montpellier. Thèse, Montpellier, 1960, n° 44

ROMIEU (C.) et PUJOL (H.). Chimiothérapie des mélanomes malins en circulation extra-corporelle. Tumeurs noires de la peau. Expansion Ed. Paris 1962 pp. 87-90

ROMSDAHL (M.M.), POTTER (J.F.), MALMGREEN (R.A.) and coll. A clinical study of circulating tumor cells in malignant melanoma. Surg.Gynec. Obst. 1960, 3, 695

ROYSTER (H.R.) and BAKER (L.M.). Management of malignant melanoma. Ann. Surg. 1957, 145, 888

RYAN (R.F.), KREMENTZ (E.T.), CREECH (O.). A new concept in the treatment of malignant melanoma. P.R.S. 1959, 24, 349

SANDEMAN (T.F.). Elective treatment of lymph nodes in malignant melanoma. Lancet (Lond.) 1965, 1, 345

SANDEMAN (T.F.). Treat or wait ? An evaluation of elective treatment of clinically involved nodes in malgnant melanoma. Med. J. Australia, 1965, 1, 42

SCANLON (E.F.), HAWKINS (R.A.), FOX (W.W.). Fatal homotransplanted melanoma. A case report. Cancer, 1965, 18, 782

SHOCKET (E.C.) et FORTNER (J.G.). Melanoma and pregnancy. An experimental evaluation of a clinical impression. Surg.Forum, 1959, 9, 671
SMITH (J.L.) and STEHLIN (J.S.). Spontaneous regression of primary malignant melanomas, with regional metastasis. Cancer, 1965, 18, 1399
SOUTHWICK (H.W.), SLAUGHTER (D.R.) and coll. The treatment of malgnant melanoma. Arch.Surg. (Chicag), 1962, 85, 63
SOUTHWICK (H.W.). Malgnant melanoma. Minesota M. 1964, 47, 1333
SPITZ (S.). Melanomas of childhood. Amer.J.Path. 1944, 24, 591
STEHLIN (J.S.), CLARK (R.L.) and coll. Malignant melanoma of extremities. Experiences with conventionnal therapy. A new surgical and chemiotherapeutic approach with regional perfusion. Cancer, 1960, 13, 55
STEHLIN(J.S.), SMITH (J.L.) and CLARK (R.L.). Malignant melanoma : diagnosis and current treatment.Surg.Clin.N.Amer.1962, 42, 455
STEHLIN (J.S.) and CLARK (R.L.). Melanomas of the extremities. Ann.J. Surg. 1965, 110, 336
STEHLIN (J.S.), SMITH (L.S.), BAOSHANJING et SHERRIN (D.). Melanomas of the extremities complicated by intransit metastases. S.G.O.,1966, 122, 414
SUMNER (W.). Case of spontaneous regression of melanoma. Cancer (Philadelphie) 1953, 6, 5
SUMNER (N.C.), FORAKER (A.G.). Spontaneous regression of human melanoma, clinical and experimental studies. Cancer 1960, 13, 79

TAILHEFER (A.) et PILLERON (J.P.). Traitement des naevocarcinomes. Tumeurs noires de la peau 1962, 43, 50
TURKINGTON (R.N.). Familial factor in malignant melanoma. J.A.M.A. 1965, 192, 77, 82

VOGLER (W.R.), PERDUE (G.D.), WILKINS (J.R.S.A.). A clinical evaluation of malignant melanoma. S.G.O. 1958, 106, 586

WEBSTER (J.P.), STEVENSON (T.W.) et STOUT (A.P.). Surgical treatment of malignant melanoma of the skin. Surg. Clin.N.Amer.1944, 24, 319
WHITE (L.P.) et LINDEN (G.). L'effet de la grossesse sur la survie dans le mélanome malin. J.Amer.Med.ass. 1961, 177, 235
WHITE (L.P.). The role of natural resistance in the prognosis of human melanoma. Ann.N.York Acad. Soc. 1963, 100, 115

YOUNG (T.E.). Malignant melanoma in albinos, report of case. Arch. Path. 1957, 64, 186

DEGOS (R.). Dermatologie. Flammarion, Ed. Paris 1962
DUFOURMENTEL (C.), MOULY (R.). Chirurgie plastique. Flammarion Ed.Paris 1959
DUPERRAT (B.). Précis de dermatologie. Maloine Ed. Paris 1959
GUERRIER (Y.) et ORIOL (R.). Les mélanomes malins primitifs en ORL. Masson Ed. Paris 1964
MASSON (P.). Tumeurs humaines. Maloine Ed. Paris 2ème éd. 1956

LES TUMEURS NOIRES DE LA PEAU. Symposium réalisé sous l'égide de la Société Française de Chirurgie Plastique et Reconstructive, par R. MOULY et C. ROMIEU. Expansion Ed. Paris 1962.